

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3. 製剤

(1) 50%乳剤

1) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 8)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1985年

検体の純度 : 50.0%乳剤 (Lot.No. 87.10M5A04)

〔組成〕 チオベンカルブ : 50.0%

有機溶剤, 乳化剤等 : 50.0%

試験動物 : ICR系マウス (6週齢), 1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を注射用蒸留水で希釈して経口投与した。

試験項目 : 一般状態及び生死を14日間観察した。

体重は投与直前, 投与後1, 2, 3, 5, 7, 10, 14日目及び死亡時に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について内部諸臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与量 (mg/kg)	1347, 1751, 2276, 2959, 3846
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 2,439 (2,232~2,700) ♀ 2,396 (2,177~2,637)
死亡開始時間及び終了時間	1時間~5日
症状発現及び消失時期	投与直後~7日
最大無作用量 (mg/kg)	(雌雄とも死亡例の認められな かった最高投与量 : 1,347)

一般状態の変化としては, 全投与群において雌雄ともに自発運動の低下, うずくまり, 腹臥位及び衰弱がみられ, さらに雄では立毛, 流涙が観察された。

体重変動は雌雄ともに2,959mg/kg以上の投与群で投与1日目に初期体重以下に減少したが, 2,959mg/kg投与群では雄は7日目に, 雌は2日目に各々回復した。

解剖所見では, 死亡例に胃, 小腸にタール様物質の貯留と腺胃部粘膜に点状, 線状出血斑が認められた。

生存例で雄の1例に精囊の肥大が, また雌の少数例に卵巣の水腫がみられたが, これは偶発的所見と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口，経皮毒性試験

(資料 9)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年

1985年

検体の純度 : 50.0%乳剤 (Lot.No. 87.10M5A04)

[組成] チオベンカルブ : 50.0%

有機溶剤，乳化剤等 : 50.0%

試験動物 : SD系ラット (経口 : 6週齢，経皮 : 雄8週齢，雌10週齢) 1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 経口投与では，検体を原液のまま投与した。経皮の場合は，原液を塗布し，24時間後中性洗剤と温水で洗い流し，除去した。

試験項目 : 一般状態及び生死を14日間観察した。

体重を投与直前と投与後1，2，3，5，7，10，14日目及び死亡時に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について，適用部位を含む内部諸臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口	経皮
投与量 (mg/kg)	930, 1302, 1822, 2551, 3571	2,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 2,095 (1,820~2,440) ♀ 1,702 (1,480~1,949)	♂♀ともに>2,000
死亡開始時間 及び終了時間	6時間~3日	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与直後~5日	投与直後~2日
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀ともに930	(雌雄とも死亡例の認められなかった最高投与量 : 2,000)

一般状態の変化としては，経口投与において雌雄に関係なく流涎，自発運動の低下，うずくまり，よろめき歩行，腹臥位，振戦又は間代性痙攣，呼吸粗大，血様物質の眼瞼および鼻周囲への付着等が観察された。経口投与での体重変動は，雄の2,551 mg/kg以上，雌の1,822 mg/kg以上で初期平均体重以下に減少したが，雄では5日目，雌では2日目に回復し，その後順調な増加を示した。経皮投与では，雌雄ともに軽度の自発運動低下，眼瞼および鼻周囲に血様物付着がみられたが，投与後2日には消失した。また，投与後1日目に初期体重以下に減少したが5日目に回復し，その後順調な増加を示した。

解剖所見では経口投与の死亡例に腺胃粘膜の点状出血，小腸内に黒赤色タール様物質の貯留，膀胱内に暗赤色泥状物質の貯留，胃内に乳白色水様性物質の残留，肺のうっ血等がみられたが，経口及び経皮投与の生存例では特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 10)

試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1982年

検体の純度 : 50.0%乳剤 (Lot.No. 83.10101E06)

[組成] チオベンカルブ : 50.0%

有機溶剤, 乳化剤等 : 50.0%

試験動物 : Wistar系ラット (6週齢), 1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 実測濃度 : 1.80, 2.40, 2.95, 4.01 g a. i. /m³

設定濃度 : 1.8, 2.4, 3.0, 4.0 g a. i. /m³

粒子径分布 : 4.7 μm以下の粒径が約85%を占めた。

曝露条件 : チャンバー容積 340 L

検体を圧縮空気でミスト発生装置内に吸い上げ, ノズルより噴霧し, 4時間全身に曝露した。対照として検体よりチオベンカルブを除いた乳剤ベースを同様に曝露した。

試験項目 : 曝露中及び曝露後14日間, 一般状態及び生死を観察した。体重を曝露直前, 直後及び1, 3, 7, 14日目に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき, 肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

性別	LC ₅₀ 値 g a. i. /m ³ (95%信頼限界)	死亡開始及び 終了時期	症状の発現と 消失時期	最大無作用量* g a. i. /m ³
雄	3.22 (不明)	1日~14日	曝露開始10分後から性別に関係なく認められ, 眼球の混濁, 削瘦, 腹部の膨満の症状は終了時まで認めた	1.80
雌	3.29 (3.18~3.41)	1日~14日		2.40

* 死亡例の認められなかった最高投与量

一般状態の変化としては, 全投与群において性別に関係なく, 自発運動の低下, うずくまり, 閉眼, 流涎, 鼻汁, 手足, 耳介, 尾の紅潮, 酩酊様の歩行, 尿失禁, 乾性ラッセル音, 筋弛緩, 眼球突出, 鼻出血痕, 眼球の混濁, 削瘦及び腹部の膨満等が観察された。体重は, 曝露終了直後には, 雌雄とも5~10gの体重減少が全例に認められたが, 最高濃度 (4.01 g a. i. /m³) 群を除いて7日後にほぼ回復した。

肉眼的病理検査では, 死亡例では肺の暗赤色化, 脾の萎縮, 脾と腎の退色, 肝の萎縮と暗赤色化, 肝小葉の明瞭化, 胸腺の萎縮を認めた。生存例では, 胃及び腸管内にガスの貯留による膨満, 肺の暗赤紫色変, 肝の萎縮, 脾と胸腺の萎縮及び肝の退色と脆弱化を認めた。

乳剤ベースを曝露した対照群でも, ほぼ同様な一般状態の変化及び病理所見がみられており, 乳剤ベースの作用が大きく影響していると考えられた。

また乳剤ベース曝露の9.86 g/m³群の雄に50%, 雌に10%の死亡が, 7.04 g/m³では雄に20%, 雌に10%の死亡がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 18)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1985年

検体の純度 : 50.0%乳剤 (Lot.No. 87.10M5A04)

[組成] チオベンカルブ 50.0%

有機溶剤, 乳化剤等 50.0%

試験動物 : ニュージーランドホワイト系ウサギ (体重2.3~2.6kg), 1群雄6匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体0.5 mLを6 cm²のガーゼパッチに塗布し, 剪毛した動物の背部に適用した。
塗布時間は4時間とし, 皮膚に残った検体は水で清拭した。

観察項目 : 検体除去1時間後, 1, 2, 3, 5, 7, 10および14日後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑, 痂皮, 浮腫, 壊死, 組織破壊等) を観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	変 化	被験物質除去後時間における評点							
		60分	1日	2日	3日	5日	7日	10日	14日
1	紅斑, 痂皮	1	2	3	3	1	0	0	0
	浮 腫	0	0	1	0	0	0	0	0
2	紅斑, 痂皮	1	2	3	3	1	0	0	0
	浮 腫	0	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑, 痂皮	1	2	3	3	1	0	0	0
	浮 腫	0	0	0	0	0	0	0	0
4	紅斑, 痂皮	1	2	2	2	0	0	0	0
	浮 腫	0	0	0	0	0	0	0	0
5	紅斑, 痂皮	1	1	2	1	0	0	0	0
	浮 腫	0	0	0	0	0	0	0	0
6	紅斑, 痂皮	0	2	2	2	1	1	1	0
	浮 腫	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑, 痂皮	5	11	15	14	4	1	1	0
	浮 腫	0	0	1	0	0	0	0	0
平均	紅斑, 痂皮	0.8	1.8	2.5	2.3	0.7	0.2	0.2	0
	浮 腫	0	0	0.2	0	0	0	0	0

はっきりした紅斑あるいは中等度の紅斑がみられたが, 5~14日目にほぼ消失した。また1例に非常に軽度の浮腫が認められたが, 3日目には消失した。

以上の結果から, チオベンカルブ50%乳剤はウサギの皮膚に対して軽度~中等度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 16)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1985年

検体の純度 : 50.0%乳剤 (Lot.No. 87.10M5A04)

〔組成〕 チオベンカルブ : 50.0%

有機溶剤, 乳化剤等 : 50.0%

試験動物 : ニュージーランドホホワイト系ウサギ (体重2.6~2.9 kg), 1群雄9匹

試験期間 : 21日間観察

方 法 : 検体0.1 mLを右眼に点眼し, 3匹は3分後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

観察項目 : 点眼後1時間, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14および21日目に角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を観察した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		投 与 後 時 間								
		1時間	1日	2日	3日	5日	7日	10日	14日	21日
洗眼群 (3匹平均)	角 膜	1.0	1.7	1.0	1.0	0.7	0	0	0	0
	虹 彩	1.0	1.0	0.7	0.7	0.3	0	0	0	0
	結 膜	1.0	1.3	2.0	1.7	1.0	0.7	0	0	0
	結膜浮腫	2.7	2.0	2.0	1.3	1.0	0.3	0	0	0
非洗眼群 (6匹平均)	角 膜	1.0	2.0	2.2	1.8	1.2	0.8	0.2	0.2	0
	虹 彩	0.5	1.3	0.8	0.8	0.2	0.2	0	0	0
	結 膜	1.0	2.0	2.5	2.3	1.2	0.8	0.3	0.2	0
	結膜浮腫	3.2	2.5	1.8	1.7	1.0	0.3	0.2	0	0

非洗眼群では, 軽度の角膜の混濁, 軽度の結膜の発赤および中等度~重度の結膜の浮腫, 軽度の虹彩の発赤が認められたが, これらの変化は, 7~21日目にほぼ回復した。

洗眼群では, 軽度の角膜の混濁, 虹彩の発赤, 結膜の発赤および中等度の結膜の浮腫が認められたが, 7~10日目に回復した。

以上の結果から, チオベンカルブ50%乳剤はウサギの眼粘膜に対して中等度~強度の一次刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 20)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1985年

検体の純度 : 50.0%乳剤 (Lot.No. 87.10M5A04)

〔組成〕 チオベンカルブ 50.0%

有機溶剤, 乳化剤等 50.0%

試験動物 : Hartley系モルモット (体重340~390 g), 1群雌20匹

試験期間 : 25日間

方法 : [Maximization法]

試験群 ; I. 検体感作群

II. 検体の非感作対照群

III. 陽性対照物質 (DN CB) 感作群

IV. 陽性対照物質の非感作対照群

抗原液 ; 検体感作群には, 皮内注射0.2%, 局所貼布では5.0%濃度に検体を生理食塩水で希釈し, DN CB感作群には皮内注射では0.1%DN CB含有70%エチルアルコール溶液, 局所貼布では0.1%DN CB含有白色ワセリンを感作に用いた。

感作 ; 背部を剪毛し, FCA単独, 検体単独, 検体とFCA等量混合液を左右2ヶ所に0.05 mL計0.1 mLずつ皮内注射し, 一次感作とした。一週間後, 検体0.1 mLを吸収させた2×4 cm濾紙を48時間閉塞貼布し二次感作とした。48時間後温水にて清拭除去した。また陽性対照群のDN CB感作群も同様に処置した。

惹起 ; 二次感作の14日後, 左右両腹側部5×5 cmの範囲を剪毛し, 二次感作と同一の惹起抗原液0.1 mLを左腹側部に溶媒対照として生理食塩水0.1 mLを右腹側部に, それぞれ2×2 cmの濾紙に吸収させ24時間閉塞貼布し惹起した。またDN CB感作群及び非感作対照群にも同様に惹起を行った。

観察項目 : 貼布除去後24, 48時間に惹起部位の紅斑および浮腫の程度を観察した。

結果 : 検体処理群において, 軽度または中等度の紅斑が認められ, 非感作群と統計学的有意差が認められた (下表参照)。一方, 陽性対照群においては, 明瞭な紅斑, 痂皮, 浮腫, 壊死が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結果表

被験物質	判定時間	感作の有無	動物数	評 点				平均点数 Mean±S. D.	統計処理
				0	1	2	3		
チオベンカルブ 乳剤	24hr	-	20	19	1	0	0	0.05±0.22	P<0.05
		+	20	12	7	1	0	0.45±0.60	
	48hr	-	20	19	1	0	0	0.05±0.22	P<0.05
		+	20	7	12	1	0	0.70±0.57	
DNCB	24hr	-	20	14	6	0	0	0.30±0.47	P<0.001
		+	20	0	0	6	14	2.70±0.47	
	48hr	-	20	17	3	0	0	0.15±0.37	P<0.001
		+	20	0	0	8	12	2.60±0.50	

DNCB : 2,4-Dinitrochlorobenzen

統計処理 : 非感作性対照群からの有意差

以上の結果からチオベンカルブ50%乳剤の皮膚感作性は陽性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 混合製剤；パワーウルフ 1 キロ粒剤 7 5

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(パワーウルフ 1 キロ粒剤 7 5：毒性-1)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2002年

検体の種類・名称：プロモブチド・ベンスルフロメチル・ベンチオカーブ・メフェナセット粒剤

(パワーウルフ1キロ粒剤75/試験名：KUH-011K 1kg粒剤) Lot No. G2002-05

〔組成〕	プロモブチド	: 9.0%
	ベンスルフロメチル	: 0.51%
	ベンチオカーブ	: 15.0%
	メフェナセット	: 4.5%
	鉱物質微粉等	: 70.75%

試験動物：SD系ラット（約8～12週齢）体重：雌178～218g、一群各3匹×2回

試験期間：14日間観察

方法：投与前一晩絶食させた動物に、0.5%CMC水溶液を加えて懸濁させた検体を経口投与した。

試験項目：一般状態及び生死を14日間観察した。

体重は投与日（試験第0日）、投与後7および14日に測定した。

試験終了時に全動物について剖検を行い、体外表ならびに諸臓器の肉眼的観察を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000 (雌)
LD ₅₀ (mg/kg)	>2500
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000 (0/3) (0/3)
死亡例の認められなかった 最高投薬量 (mg/kg)	2000 (0/3) (0/3)

試験期間中、死亡例および一般状態の変化は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき所見は認められなかった。

試験期間中、予想通りの体重増加を示した。

検体のSD系雌ラットに対するLD₅₀は、OECDの基準に基づき、>2500mg/kgと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(パワーウルフ1キロ粒剤75：毒性-2)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2002年

検体の種類・名称：プロモブチド・ベンスルフロメチル・ベンチオカーブ・メフェナセット粒剤

(パワーウルフ1キロ粒剤75/試験名：KUH-011K 1kg粒剤) Lot No. G2002-05

〔組成〕	プロモブチド	: 9.0%
	ベンスルフロメチル	: 0.51%
	ベンチオカーブ	: 15.0%
	メフェナセット	: 4.5%
	鉱物質微粉等	: 70.75%

試験動物 : SD系ラット (8~12週齢)、体重：雄237~253g, 雌209~230g、一群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を蒸留水で湿らせて、剪毛した背部に24時間塗付した。

試験項目 : 一般状態及び生死を14日間観察した。

体重を投与日 (試験第0日)、投与後7および14日に測定した。

試験終了時に全動物について剖検を行い、体外表ならびに諸臓器の肉眼的観察を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

試験期間中、死亡例および一般状態の変化は認められなかった。

投与部位の刺激性変化として、雌の全例で1日後にはっきりした紅斑、2~3日後に非常に軽度の紅斑、4日後に3例で非常に軽度の紅斑が認められたが、5日後にはすべて消失した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき所見は認められなかった。

試験期間中、予想通りの体重増加を示した。

検体のSD系ラットに対するLD₅₀は、雌雄ともに>2000mg/kgと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 なし)

本剤は粒状で田面水に散布することから、使用者が吸入経路により暴露されるおそれは無いと考えられるため、試験を省略した。

(農林水産省12農産第8147号別表2の「急性吸入毒性試験」に該当)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(パワーウルフ 1キロ粒剤 75 : 毒性-3)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2002年

検体の種類・名称 : プロモブチド・ベンスルフロンメチル・ベンチオカーブ・メフェナセット粒剤

(パワーウルフ1キロ粒剤75/試験名 : KUH-011K 1kg粒剤) Lot No. G2002-05

[組成] プロモブチド : 9.0%
 ベンスルフロンメチル : 0.51%
 ベンチオカーブ : 15.0%
 メフェナセット : 4.5%
 鉱物質微粉等 : 70.75%

試験動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ (12~16週齢)、体重:2.0~3.5kg、一群雄3匹

試験期間 : 被験物質除去後7日間観察

方法 : 検体0.5 gをガーゼパッチ(2.5 cm四方)にのせ、蒸留水0.5mlで湿らせて剪毛した動物の背部の皮膚に4時間塗布した。ガーゼパッチを取り除いた後、皮膚に残った検体は蒸留水に浸した脱脂綿で拭き取った。

観察項目 : 検体除去後1、24、48、72時間後に塗布部位の刺激性の変化(紅斑、痂皮および浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点し、24時間後および72時間後のスコアから刺激性を判断した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高値	被験物質除去後時間における評点				
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日
147	紅斑、痂皮	4	2	2	1	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0
158	紅斑、痂皮	4	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0
167	紅斑、痂皮	4	2	2	1	0	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	12	5	5	1	2	0
	浮腫	12	3	3	0	0	0
平均	紅斑、痂皮	4	1.7	1.7	1.0	0.7	0.0
	浮腫	4	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0

パッチ除去1時間後、全例で非常に軽度からはっきりした紅斑が認められ、72時間後まで2例で非常に軽度の紅斑が認められたが、7日後にはすべて消失した。全例で、24時間後まで非常に軽度の浮腫が認められたが、48時間後にはすべて消失した。72時間後に、2例で皮膚弾性の喪失が認められたが、1例は正常であり、7日後には残りの2例も正常であった。

以上の結果より、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) ウサギにおける眼刺激性試験

(パワーウルフ 1 キロ粒剤 75 : 毒性 - 4)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2002年

検体の種類・名称 : プロモブチド・ベンスルフロンメチル・ベンチオカーブ・メフェナセット粒剤

(パワーウルフ1キロ粒剤75/試験名 : KUH-011K 1kg粒剤) Lot No. G2002-05

[組成]	プロモブチド	: 9.0%
	ベンスルフロンメチル	: 0.51%
	ベンチオカーブ	: 15.0%
	メフェナセット	: 4.5%
	鉱物質微粉等	: 70.75%

試験動物 : 日本白色種ウサギ (14週齢)、体重:2.79~2.98kg、非洗眼群 雌3匹、洗眼群 雌3匹

試験期間 : 適用後21日間観察

方法 : 微粉化した検体0.1gを左眼の結膜嚢内に適用した。
洗眼群では投与30秒後に100mLの注射用水で30秒間洗眼した。右眼は対照とした

観察項目 : 投与 1、24、48、72および96時間後、その後は21日まで1日1回、角膜、虹彩および結膜について肉眼および検眼鏡を用いて観察し、Draize法に従って採点した。適用24時間後には2%フルオレセインナトリウム水溶液を一滴点眼し、速やかに注射用水で洗眼した後、角膜の染色斑の有無を観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

・非洗眼群

動物 番号	項目		最高値	被験物質適用後の経過時間ごとの評点									
				1h	24h	48h	72h	4d	5d	6d	7d	8d	21d
1101	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		範囲	4	1	4	4	4	3	2	2	2	2	2
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
1102	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		範囲	4	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
1103	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
		範囲	4	2	3	3	1	1	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
		浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
合計*			330	46	79	60	35	24	14	12	12	10	10
3例の平均			110	15.3	26.3	20.0	11.7	8.0	4.7	4.0	4.0	3.3	3.3

* (角膜評価の積×5+虹彩評価×5+結膜評価の和×2) の3例の総和

・洗眼群

項目		最高 点	被験物質適用後の経過時間ごとの評点 (平均) (カッコ内は最高点)			
			1hr	24hr	48hr	72hr
角膜 混濁	程度	4	0.0	0.3(1)	0.0	0.0
	範囲	4	0.0	0.3(1)	0.0	0.0
虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
結膜	発赤	3	1.0(1)	0.7(1)	0.7(1)	0.0
	浮腫	4	1.3(2)	0.7(1)	0.0	0.0
	分泌物	3	1.7(2)	0.0	0.0	0.0
合計*			24	13	4	0
3例の平均			8.0	4.3	1.3	0.0

* (角膜評価の積×5+虹彩評価×5+結膜評価の和×2) の3例の総和

非洗眼群では適用1時間後以降の観察において、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫および分泌物が認められ、虹彩異常は投与48時間後、結膜浮腫および分泌物は適用96時間後、結膜発赤は適用8日後には消失したが、角膜混濁は適用21日後まで継続して認められた。眼のその他の変化として閉眼が認められた。洗眼群においては、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫および眼脂分泌が認められたが、適用72時間後までにすべての動物において刺激反応は消失した。

以上の結果から、本試験条件において検体は、Kay and Calandraの方法を参考にした分類により、ウサギの眼に対して「中程度の刺激性あり」と結論付けられた。また、眼刺激性に対して明らかな洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(パワーウルフ1キロ粒剤75：毒性-5)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2002年

検体の種類・名称：プロモブチド・ベンスルフロメチル・ベンチオカーブ・メフェナセット粒剤

(パワーウルフ1キロ粒剤75/試験名：KUH-011K 1kg粒剤) Lot No. G2002-05

〔組成〕	プロモブチド	： 9.0%
	ベンスルフロメチル	： 0.51%
	ベンチオカーブ	： 15.0%
	メフェナセット	： 4.5%
	鉱物質微粉等	： 70.75%

試験動物：ハートレー系モルモット(約8～12週齢)、体重：300～450g、

検体投与群 1群雄20匹、検体対照群 1群雄10匹

試験期間：30日間観察

方法：[Buehler法]

用量設定根拠；検体投与濃度は で予備試験より下記のように決定した。

感作濃度；剪毛したモルモットのわき腹に6時間閉塞塗布し、被覆物を除去後24および48時間に皮膚反応の観察を行なった。濃度は50、25、10および5% (w/w) ワセリンBP混合物とした。その結果、最高濃度で軽度な刺激性が認められたので本試験での感作誘導時の濃度は50%とした。

惹起濃度；試験0日、7日および14日に溶媒のみで感作操作を行った後、剪毛したわき腹に50%および25%ワセリンBP希釈物を6時間貼付した。除去後、24時間および48時間に皮膚刺激性を評価した。皮膚刺激性を示さない50%および25%ワセリンBP希釈物を惹起濃度とした。

感作；モルモットの左側胴部を剪毛し、検体投与群では50%検体製剤をパッチ(2×2cm)に塗布し、6時間閉塞貼付した。検体対照群にはワセリンBPを処理した。初回感作より7日後及び14日後に同様に計3回感作を行った。

惹起；最終感作の14日後、検体投与群及び検体対照群の剪毛した右腹側部に、検体の50%および25%w/wワセリンBP希釈物をパッチ(2×2cm)に塗布し、6時間閉塞貼付した。

観察；惹起後24時間および48時間に適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察し、OECDテストガイドラインおよびDraizeらの皮膚反応の評価基準に従って判定し、皮膚感作性を評価した。

結果；以下に検体惹起後の皮膚反応表を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結果表

群	処理濃度		供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					発生率	
					感作反応動物数					重症度	感作反応動物数					重症度
	皮膚反応評点					皮膚反応評点										
	感作	惹起			0	1	2	3	4		0	1	2	3		
検体	50%	50%	20	紅斑	20					0	20				0	0/20
		浮腫	20						0	20				0	0/20	
	25%	25%	20	紅斑	20					0	20				0	0/20
		浮腫	20						0	20				0	0/20	
	petroleum jelly	50%	10	紅斑	10					0	10				0	0/10
		浮腫	10						0	10				0	0/10	
	25%	10	紅斑	10					0	10				0	0/10	
	浮腫	10						0	10				0	0/10		

陽性対照群についての試験は で定期的に行っている。
 (実施年月日 ; 1999年6月24日～7月24日、2000年1月20日～2月19日、2000年6月28日～8月25日、2001年1月23日～3月1日、2001年9月26日～11月3日、2002年5月20日～7月5日、2002年8月7日～2002年9月6日)

惹起濃度 50% w/w ワセリンBP

試験群および対照群の惹起部位には皮膚反応は認められなかった。

惹起濃度 25% w/w ワセリンBP

試験群および対照群の惹起部位には皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件において検体は皮膚感作性がないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(1) 急性毒性

1) マウスにおける急性経口毒性試験 (固定用量法)

(クリアターン乳剤：毒性-1)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1991年

被験物質の名称： KUH-901 乳剤 (Lot No. 91-15)

[組成]	ベンチオカーブ	50.0%
	ペンディメタリン	5.0%
	リニユロン	7.5%
	界面活性剤等	37.5%

試験動物：白色 CD1 系マウス (週齢 5~8 週) 1 群あたり雌雄各 5 匹 (3 匹×2 群)
体重雄 22~30g、雌 20~25g)

試験期間：14 日間観察

試験方法：固定用量法

投与方法：絶食させたマウスに、以下表に示す量の被験物質を強制経口投与した。

用量設定根拠：各群雌雄各 1 匹のマウスに投与量 1000, 3000, 5000 mg/kg を与える予備試験を行い、5000 mg/kg 群では全動物が死亡、3000 mg/kg 群では 1 例を屠殺、1000 mg/kg 群は中毒症状がみられなかったため。

試験項目：死亡及び毒性徴候等について、投与 30 分後、1, 2, 4 時間後、その後 14 日間 1 日 1 回観察した。

体重は投与直前 (試験第 0 日)、投与 7 日後及び 14 日後に測定した。

生存動物は試験終了時に、死亡動物は死亡時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：2250, 2598, 3000, 3464, 4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：2792 (95%信頼限界：1380~5648) 雌：3415 (95%信頼限界：3182~3664) 全体：3302 (95%信頼限界：2876~3792)
死亡開始及び終了時間	すべての群で死亡例または切迫屠殺例あり。 投与 1 日後~投与 2 日後
中毒症状開始及び終了時間	投与後 30 分~2 時間後までに発現し、生存動物は投与 6 日後までには回復した。
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄<2250 雌 2250
中毒症状の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄<2250

すべての群で死亡例または毒性所見から切迫屠殺例が見られた。

中毒症状としては、すべての群で沈静、呼吸困難、運動失調、眼瞼下垂、正反射の消失、うずくまり、呼吸緩慢、喘鳴が見られ、すべての群では見られていないものの、腹部膨満、歩行困難、低体温、鼻眼周囲の汚れ、被毛の黄色汚れが見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

中毒症状は、投与後 30 分～2 時間後までに発現し、生存動物は投与 6 日後までには回復した。

体重は生存した動物については、投与 7 日後までは体重増加抑制または体重減少が認められた。

死亡または切迫屠殺時の剖検では、出血または赤色肺、暗色または白斑状の肝臓、暗色の腎臓、小腸内の出血、大腸内の出血であった。

試験終了時における生存動物の剖検では異常は見られなかった。

以上から、本被験物質をマウスに急性経口投与させた際の LD₅₀ は以下のとおりである。

雄	: 2792	(95%信頼限界 : 1380~5648)
雌	: 3415	(95%信頼限界 : 3182~3664)
全体	: 3302	(95%信頼限界 : 2876~3792)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口毒性試験 (固定用量法)

(クリアターナー乳剤：毒性-2)

試験機関

[G L P 対応]

報告書作成年 1991 年

被験物質の名称： KUH-901 乳剤 (Lot No. 91-15)
[組成] ベンチオカーブ 50.0%
 ペンディメタリン 5.0%
 リニューロン 7.5%
 界面活性剤等 37.5%

試験動物：SD 系ラット (週齢 5~8 週) 各群雌雄各 5 匹 体重：雄 120~169g、雌 120~160g)
試験期間：14 日間観察
試験方法：固定用量法

投与方法：絶食させたラットに、以下表に示す量の被験物質を強制経口投与した。

用量設定根拠：各群雌雄各 1 匹のラットに投与量 500, 1000, 3000, 5000 mg/kg を与える予備試験を行い、5000, 3000 mg/kg 群では全動物が死亡または屠殺、1000 mg/kg 以下の群は中毒症状がみられなかったため。

試験項目：死亡及び毒性徴候等について、投与 30 分後、1, 2, 4 時間後、その後 14 日間 1 日 1 回観察した。
体重は投与直前 (試験第 0 日)、投与 7 日後及び 14 日後に測定した。
生存動物は試験終了時に、死亡動物は死亡時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：1000, 1414, 2000, 2828, 4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：1932 (95%信頼限界：1631~2289) 雌：1932 (95%信頼限界：1440~2592) 全体：1932 (95%信頼限界：1625~2297)
死亡開始及び終了時間	1414 mg/kg 以上の群で死亡例または切迫屠殺例あり。 投与 4 時間後~投与 3 日後
中毒症状開始及び終了時間	投与後 30 分~2 時間後までに発現し、生存動物は投与 5 日後までには回復した。
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：1000
中毒症状の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：<1000

1414 mg/kg 以上の群で死亡例または毒性所見から切迫屠殺例が見られた。
すべての群で沈静、呼吸困難、運動失調、うずくまりが見られ、さらに 1414 mg/kg 以上の群では呼吸緩和、眼瞼下垂、正反射の消失、鼻眼周囲の汚れ、あえぎ、低体温、昏睡も見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

中毒症状は、投与後 30 分～2 時間後までに発現し、生存動物は投与 5 日後までには回復した。

体重は生存した動物については試験期間中予測された体重増加を示した。

死亡または切迫屠殺時の剖検では、赤色肺、暗色または白斑状の肝臓、暗色または蒼白色の腎臓、小腸内の出血、胃粘膜の出血、大腸内の出血であった。

試験終了時における生存動物の剖検では異常は見られなかった。

以上から、本被験物質をラットに急性経口投与させた際の LD₅₀ は以下のとおりである。

雄	: 1932	(95%信頼限界: 1631~2289)
雌	: 1932	(95%信頼限界: 1440~2592)
全体	: 1932	(95%信頼限界: 1625~2297)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験 (限界試験)

(クリアターナー乳剤：毒性-3)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1991年

被験物質の名称： KUH-901 乳剤 (Lot No. 91-15)
[組成] ベンチオカーブ 50.0%
 ペンディメタリン 5.0%
 リニューロン 7.5%
 界面活性剤等 37.5%

試験動物：SD系ラット雌雄各5匹 (週齢；雌雄10~14週間)

体重：雄205~222g/動物、雌206~224g/動物

試験期間：14日間観察

試験方法：被験物質を剪毛した皮膚に貼付し、24時間後に落花生油及び脱脂綿を用いて除去した。

用量設定根拠：2000mg/kg投与でも死亡および毒性を示さないと予想されたため。

試験項目：死亡及び毒性徴候等について、投与後30分後、1、2、4時間後に観察した。その後14日間、1日1回観察した。

体重は投与直前 (試験第0日)、投与7日後及び14日後に測定した。

生存動物について試験終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。変化の見られた臓器のみ保管した。

結 果：

投与方法	経皮
塗布量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
中毒症状開始及び終了時間	中毒症状無し
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
中毒症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

死亡例は無かった。

皮膚の着色を除き、一般状態および皮膚反応は見られなかった。

いずれの動物も順調な体重推移を示した。

剖検において異常は認められなかった。

以上から、本被験物質をラットへ急性経皮投与させた際のLD₅₀は、5000mg/kgを超える値と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(クリアターン乳剤：毒性-4)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2004年

被験物質の名称： クリアターン乳剤 (Lot No. G2004-10)

【組成】	ベンチオカーブ	50.0%
	ペンディメタリン	5.0%
	リニュロン	7.5%
	界面活性剤等	37.5%

試験動物：日本白色系ウサギ、体重：1960～2120g/動物、週齢9～10週

試験期間：15日間

試験方法：剪毛した各ウサギの皮膚に被験物質0.5mlを投与した。

投与部位は2.5cm四方大のガーゼで覆いサージカルテープで固定した。4時間後にガーゼを除去し、蒸留水と布で洗い流した。

試験項目：ガーゼ除去後1時間後にDraizeの方法に従い紅斑及び浮腫の程度を評価した。

その後の観察は、ガーゼ除去後24、48、72時間後、4、5、7、10、14日後に行なった。

結果*：

動物番号	項目	最高値	被験物質除去後の経過時間ごとの評点								
			1hr	24hr	48hr	72hr	4day	5day	7day	10day	14day
1	紅斑	4	1	2	2	2	2	4	4	0*	0*
	浮腫	4	1	3	3	3	2	2	0	0	0
2	紅斑	4	2	2	2	2	2	4	4	1*	0
	浮腫	4	3	3	2	1	1	1	0	0	0
3	紅斑	4	1	1	1	1	2	4	0*	0*	0*
	浮腫	4	2	2	1	1	1	0	0	0	0
合計	紅斑	24	4	5	5	5	6	12	8	1	0
	浮腫	24	6	8	6	5	4	3	0	0	0
平均	紅斑	4	1.3	1.7	1.7	1.7	2.0	4.0	2.7	0.3	0.0
	浮腫	4	2.0	2.7	2.0	1.7	1.3	1.0	0.0	0.0	0.0

*落屑

被験物質除去後1時間後から皮膚刺激性が認められた。

紅斑は経時的に悪化し、5日後に3例全てに評点4点の症状が認められたが、その後回復し14日後に消失した。

浮腫は2日後に2例で3点、1例で2点となったがその後は緩やかに改善され、7日後に消失した。

以上の結果から、本被験物質はウサギの皮膚に対し、中等度の刺激性を有すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(クリアターン乳剤：毒性－5)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2004年

被験物質の名称： クリアターン乳剤 (Lot No. G2004-10)

[組成]	ベンチオカーブ	50.0%
	ペンディメタリン	5.0%
	リニュロン	7.5%
	界面活性剤等	37.5%

試験動物：日本白色ウサギ (♀)、週齢8～9週間、体重：1790～2100g/動物

試験期間：22日間

試験方法：被験物質0.1mlを3匹のウサギの右眼に投与した。投与直後約1秒間眼を閉じさせてから自由にさせた。右眼は無処理対照とした。
洗眼群は投与後30秒後に左眼を注射用水で30秒間洗い流した。

試験項目：投与後1, 24, 48, 72時間後、その後は非洗眼群で4, 5, 7, 10, 14, 18, 21日後まで、洗眼群で4, 5, 7日後まで角膜、虹彩、結膜について観察した。

結 果*：

・非洗眼群

動物 番号	項目	最高値	被験物質適用後の経過時間ごとの評点											
			1h	24h	48h	72h	4d	5d	7d	10d	14d	18d	21d	
01101	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		範囲	4	4	4	4	3	2	2	1	1	1	1	1
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
01102	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
		範囲	4	4	4	4	4	2	2	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
01103	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		範囲	4	4	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
合計*		330	82	72	76	68	29	22	5	5	5	5	5	
3例の平均		110	27.3	24.0	25.3	22.7	9.7	7.3	1.7	1.7	1.3	1.0	0.3	

* (角膜評価の積×5+虹彩評価×5+結膜評価の和×2) の3例の総和

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

・洗眼群

項目		最高 点	被験物質適用後の経過時間ごとの評点 (平均) (カッコ内は最高点)						
			1hr	24hr	48hr	72hr	4day	5day	7 day
角膜 混濁	程度	4	1.0(1)	1.0(1)	1.0(1)	0.7(1)	0.7(1)	0.7(1)	0.0
	範囲	4	2.7(4)	3.0(4)	2.0(3)	0.7(1)	0.7(1)	0.7(1)	0.0
虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
結膜	発赤	3	1.0(1)	1.0(1)	1.0(1)	1.0(1)	0.3(1)	0.0	0.0
	浮腫	4	2.3(3)	1.0(1)	1.0(1)	0.7(1)	0.0	0.0	0.0
	分泌物	3	0.0	0.0	0.3(1)	0.3(1)	0.0	0.0	0.0
合計*			60	57	46	22	12	10	0
3例の平均			20.0	19.0	15.3	7.3	4.0	3.3	0.0

* (角膜評価の積×5+虹彩評価×5+結膜評価の和×2) の3例の総和

非洗眼群では適用後1時間後に角膜混濁、結膜の発赤、浮腫、分泌物が認められた。適用後72時間後まで角膜、結膜の症状は同程度で持続した。4日目以降経時的に症状は軽くなったが、1例は21日目においても角膜の混濁が認められた。

洗眼群では適用1時間後に角膜混濁、結膜の発赤、浮腫、分泌物が全例に認められた。適用後48時間後まで同程度の症状が持続したが、72時間後以降次第に症状は軽くなり、7日目には消失した。

以上の結果から、非洗眼群の適用1時間後のスコア27.3、7日後のスコア1.7より、本被験物質はウサギの眼に対し、Kat&Carandraの判定基準によれば中等度の刺激性があると判定された。また、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験 (ビューラー法)

(クリアターン乳剤：毒性-6)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2004年

被験物質の名称： クリアターン乳剤 (Lot No. G2004-10)

[組成]	ベンチオカーブ	50.0%
	ペンディメタリン	5.0%
	リニュロン	7.5%
	界面活性剤等	37.5%

試験動物： ハートレー系モルモット (♀)、体重：281~300g/動物、週齢：4週

被験物質適用群：20匹、対照群：10匹

試験方法：ビューラー法

試験期間：30日間観察

用量設定：各濃度2匹のモルモットを用いて、被験物質の刺激性の閾を見るために投与用量設定試験を実施した。

被験物質原液、および10、20、40、60、80%(v/v)蒸留水希釈液をモルモットの皮膚に0.2mL塗布し、6時間後に被験物質を除去してから24、48時間後に皮膚の観察を行った。その結果、いずれの濃度でも皮膚反応が見られなかったことから、原液で試験を行うこととした。

感作暴露：剪毛したモルモットの左側腹部に被験物質原液を2cm四方の粘着性パッドを用いて貼付した。6時間後に被験物質を除去した。

同様の操作を7日目、14日目にも行った。対照群には蒸留水を貼付した。

惹起暴露：28日目(3回目の感作暴露の2週間後)に、モルモットの右側腹部を剪毛し、被験物質原液を貼付した。6時間後に被験物質を除去し、被験物質除去後24時間後及び48時間後に皮膚の状態を観察した。

結果：

惹起暴露時の皮膚反応は以下の通り。

また、各モルモットは予想通りの体重増加を示した。

群	処理物質		供試動物数	皮膚反応	24時間			48時間			発生率		
					感作反応動物数			重症度	感作反応動物数			重症度	
	感作				惹起		皮膚反応評点			皮膚反応評点			
							0	1	2	3		4	0
被験物質適用群	被験物質原液	被験物質原液	20	紅斑又は浮腫	3	2	15	0.4	10	6	4	0.7	10/20
対照群	水	被験物質原液	10	紅斑又は浮腫	10		10	0	10			0	0/10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

なお、本試験と同時期に行なった陽性対照物質(DNCB)を用いた背景データは以下の通り。

群	処理物質		供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					発生率		
					感作反応動物数					重症度	感作反応動物数					重症度	
	皮膚反応評点					皮膚反応評点											
	感作	惹起			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4			
陽性物質処置群	1.0% DNCB (80%エタノール)	0.1% DNCB (アセトン)	10	紅斑又は浮腫		7	3				1.3	2	6	2			10/10

以上から、本被験物質は、モルモットに対し皮膚感作性を有すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(1) 急性毒性

1) マウスにおける急性経口毒性試験 (固定用量法)

(クリアターン細粒剤F : 毒性-1)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1991年

被験物質の名称 : KUH-901FG (Lot No. 91-29)

[組成]	ベンチオカーブ	8.0%
	ペンディメタリン	0.8%
	リニュロン	1.2%
	鉍物質微粉等	90.0%

試験動物 : 白色 CD1 系マウス (週齢 6~8 週) 雌雄各 5 匹 体重 ; 雄 23~26g、雌 20~21g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 固定用量法

投与方法 : 絶食させたマウスに、被験物質を 5000 mg/kg 強制経口投与した。

用量設定根拠 : 各群雌雄各 1 匹のマウスに投与量 5000 mg/kg を与える予備試験を行い、中毒症状がみられなかったため。

試験項目 : 死亡及び毒性徴候等について、投与 30 分後、1, 2, 4 時間後、その後 14 日間 1 日 1 回観察した。

体重は投与直前 (試験第 0 日)、投与 7 日後及び 14 日後に測定した。

投与 14 日後に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 : 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 : >5000
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
中毒症状開始及び終了時間	投与 2 時間後~投与 4 時間後に円背位および嗜眠
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 : 5000
中毒症状の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 : <5000

死亡例はなかった。

投与 2 時間後~投与 4 時間後の時間帯に全動物に円背位及び嗜眠が見られたが、その後は中毒症状は見られなかった。

体重変化及び剖検において異常は見られなかった。

以上から、本被験物質をマウスに急性経口投与させた際の LD₅₀ は 5000 mg/kg を超える値であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口毒性試験 (固定用量法)

(クリアターン細粒剤F : 毒性-2)

試験機関

[G L P対応]

報告書作成年 1991年

被験物質の名称 : KUH-901FG (Lot No. 91-29)

[組成]	ベンチオカーブ	8.0%
	ペンディメタリン	0.8%
	リニューロン	1.2%
	鋳物質微粉等	90.0%

試験動物 : SD系ラット (週齢5~8週) 雌雄各5匹 体重 : 雄150~182g、雌150~162g)

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 固定用量法

投与方法 : 絶食させたラットに、被験物質5000mg/kg体重を強制経口投与した。

用量設定根拠 : 各群雌雄各1匹のラットに投与量5000mg/kgを与える予備試験を行い中毒症状がみられなかったため。

試験項目 : 死亡及び毒性徴候等について、投与30分後、1, 2, 4時間後、その後14日間1日1回観察した。

体重は投与直前(試験第0日)、投与7日後及び14日後に測定した。

投与14日後に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 : 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 : >5000
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
中毒症状開始及び終了時間	中毒症状無し
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 : 5000
中毒症状の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 : 5000

死亡例はなかった。中毒症状は見られなかった。

体重変化では投与7日後~14日後の期間で雌1例に体重増加抑制が見られたが、その動物は予測された増加傾向を示した。

剖検において異常は見られなかった。

以上から、本被験物質をラットに急性経口投与させた際のLD₅₀は5000mg/kgを超える値であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験 (限界試験)

(クリアターン細粒剤F：毒性-3)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1991年

被験物質の名称：KUH-901FG (Lot No. 91-29)

【組成】	ベンチオカーブ	8.0%
	ペンディメタリン	0.8%
	リニューロン	1.2%
	鈹物質微粉等	90.0%

試験動物：SD系ラット雌雄各5匹 (週齢；雌雄10～14週間)

体重：雄235～265g/動物、雌207～223g/動物

試験期間：14日間観察

試験方法：被験物質を剪毛した部分に貼付し、24時間後に落花生油及びガーゼを用いて除去した。

用量設定根拠：2000mg/kg投与でも死亡および毒性を示さないと予想されたため。

試験項目：死亡及び毒性徴候等について、投与後30分後、1、2、4時間後に観察した。その後14日間、1日1回観察した。

体重は投与直前 (試験第0日)、投与7日後及び14日後に測定した。

生存動物について試験終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。変化の見られた臓器のみ保管した。

結果：

投与方法	経皮
塗布量 (mg/kg)	雌雄：2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄：>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
中毒症状開始及び終了時間	中毒症状無し
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
中毒症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000

死亡例は無かった。

皮膚の着色を除き、一般状態および皮膚反応は見られなかった。

いずれの動物も順調な体重推移を示した。

剖検において異常は認められなかった。

以上から、本被験物質をラットへ急性経皮投与させた際のLD₅₀は、2000mg/kgを超える値と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

(資料 なし)

クリアターン細粒剤Fは3つの農薬成分（ベンチオカーブ、ペンディメタリン、リニュロン）を鉍物質微粉に吸着させた製剤であり、本剤の皮膚刺激性および眼刺激性は、3成分の含有量（以下記載）および3成分を含む農薬製剤の皮膚刺激性試験結果および眼刺激性試験結果から評価・推定されている。すなわち、クリアターン細粒剤の皮膚刺激性は軽度、眼刺激性においても軽度と推定されている。

クリアターン細粒剤Fの有効成分含有量；

ベンチオカーブ	8.0%
ペンディメタリン	0.8%
リニュロン	1.2%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

(資料 なし)

クリアターン細粒剤Fは3つの農薬成分（ベンチオカーブ、ペンディメタリン、リニュロン）を鉱物質微粉に吸着させた製剤であり、本剤の皮膚感作性は、3成分の含有量（以下記載）、3成分の皮膚感作性試験結果、および3成分を含む農薬製剤の皮膚感作性試験結果から評価・推定されている。すなわち、クリアターン細粒剤は皮膚感作性は有しないと推定されている。

クリアターン細粒剤Fの有効成分含有量；

ベンチオカーブ	8.0%
ペンディメタリン	0.8%
リニュロン	1.2%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験 (固定用量法)

(サターンバアロ乳剤：毒性-1)
試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1979年

被験物質の名称：サターンバアロ乳剤 (Lot No. ; 報告書に記載無し)

[組成] プロメトリン 5.0%
ベンチオカーブ 50.0%
界面活性剤等 45.0%

試験動物：ウイスター系ラット (週齢不明) 1群あたり雌雄各10匹

体重雄約180g、雌約150g)

試験期間：7日間観察

試験方法：固定用量法

投与方法：以下表に示す量の被験物質をコーンオイルと混合しゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目：死亡及び毒性徴候等について1日1回観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：750, 1000, 1500, 2000, 3000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：1720 (95%信頼限界：1223~2418) 雌：1400 (95%信頼限界：1142~1716)
死亡開始及び終了時間	1000 mg/kg 以上の群で死亡例あり。 投与1日後~投与4日後
中毒症状開始及び終了時間	すべての群で中毒症状あり
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：750
中毒症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：<750 雌：不明

雌雄ともに投与後数時間後より失禁、目脂、立毛、静居、腹臥、チアノーゼ等を生じ、投与1~4日後の期間に死亡例が見られた。

以上から、本被験物質をラットに急性経口投与した際のLD₅₀値は、以下のとおり。

雄：1720 (95%信頼限界：1223~2418)

雌：1400 (95%信頼限界：1142~1716)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(サターンバアロ乳剤：毒性-2)

試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1979年

被験物質の名称：サターンバアロ乳剤 (Lot No. ; 報告書に記載無し)

[組成]	プロメトリン	5.0%
	ベンチオカーブ	50.0%
	界面活性剤等	45.0%

試験動物：ウイスター系ラット 各群雌雄各 10 匹 (週齢；不明)

体重：約 120 g/動物

試験期間：7 日間観察

試験方法：被験物質 3000, 4000, 5000 mg/kg を剪毛した皮膚に貼付した。

試験項目：死亡及び毒性徴候等について、投与後 1 日 1 回観察した。

結 果：

投与方法	経皮
塗布量 (mg/kg)	雌雄：3000, 4000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
中毒症状開始及び終了時間	5000 mg/kg 群で投与後 3 時間後に沈静、立毛、眼瞼下垂、食欲不振 投与後 1 週間後に回復
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
中毒症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：4000

死亡例は無かった。

中毒症状として、5000 mg/kg 群で投与後 3 時間後に沈静、立毛、眼瞼下垂、食欲不振が見られたが、投与後 1 週間ほどで回復した。

以上から、本被験物質をラットへ急性経皮投与させた際の LD₅₀ は、5000 mg/kg を超える値と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(サターンバアロ乳剤：毒性-3)
試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

被験物質の名称：サターンバアロ乳剤 (Lot No. 95-014)

[組成]	プロメトリン	5.0%
	ベンチオカーブ	50.0%
	界面活性剤等	45.0%

試験動物：日本白色系ウサギ、体重：1.93～2.91kg/動物、週齢 12～13 週

試験期間：15 日間

試験方法：剪毛した各ウサギの皮膚に、2cm×3cm 大のリント布を用いて、被験物質 0.5ml を貼付した。貼付 4 時間後にリント布を除去し、蒸留水と脱脂綿で洗い流した。

試験項目：被験物質除去後 1 時間後に Draize の方法に従い紅斑及び浮腫の程度を評価した。その後の観察は、被験物質除去後 24、48、72 時間後、4～14 日後に行なった。皮膚反応の観察と同時に一般状態についても観察した。また、被験物質適用前、除去後 1、2、3、7、10、14 日後に各動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結 果*：

動物 番号	項目	最高 値	被験物質除去後の経過時間ごとの評点								
			1hr	24hr	48hr	72hr	4day	5day	6day	7day	14day
26251	紅斑	4	1	2	1	1	1*	1*	0*	0*	0*
	浮腫	4	0	2	1	1	0	0	0	0	0
26252	紅斑	4	1	0	0	0	0*	0*	0*	0*	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26253	紅斑	4	0	2	2	2	2*	1*	1*	0*	0*
	浮腫	4	0	2	1	0	0	0	0	0	0
26254	紅斑	4	0	1	0	0	1*	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26255	紅斑	4	1	1	1	0*	0*	0*	0*	0*	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26256	紅斑	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑	24	3	7	4	3	4	3	1	0	0
	浮腫	24	0	4	2	1	0	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0.5	1.2	0.7	0.5	0.7	0.5	0.2	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.7	0.3	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*落屑

被験物質除去後 1 時間後から皮膚刺激性が認められ、24 時間後にピークとなり、その後は緩やかな回復傾向を示した。被験物質除去後 7 日目には皮膚反応は認められなくなったが、被験物質 14 日目まで落屑は認められた。

各動物の一般状態および体重推移については、被験物質に関連する影響は認められなかった。

以上の結果から、本被験物質はウサギの皮膚に対し、中等度の刺激性を有すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(サターンバアロ乳剤：毒性-4)
試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

被験物質の名称：サターンバアロ乳剤 (Lot No. 95-014)

[組成]	プロメトリン	5.0%
	ベンチオカーブ	50.0%
	界面活性剤等	45.0%

試験動物：日本白色ウサギ (♀)、週齢 8~9 週間、体重：1790~2100g/動物

試験期間：15 日間

試験方法：被験物質 0.1ml を 3 匹のウサギの左眼に適用した。投与直後約 1 秒間瞼を閉じさせてから自由にさせた。右眼は無処理対照とした。
洗眼群は適用後 30 秒後に左眼を注射用水で 30 秒間洗い流した。

試験項目：適用後 1, 24, 48, 72 時間後、その後は 14 日後まで 1 日 1 回、角膜、虹彩、結膜、一般状態について観察した。また、被験物質適用前、適用後 24, 72 時間後、適用 7, 10, 14 日後に各動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結 果*：

・非洗眼群

動物 番号	項目		最高 値	被験物質適用後の経過時間ごとの評点											
				1h	24h	48h	72h	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	11d
26154	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
		浮腫	4	1	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
26155	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
		浮腫	4	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0
		分泌物	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
26156	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
26157	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		浮腫	4	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
26158	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
26159	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		範囲	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
合計*			660	38	51	41	36	26	20	12	10	8	6	2	0
平均			110	6.3	8.5	6.8	6.0	4.3	3.3	2.0	1.7	1.3	1.0	0.3	0.0

*各動物の(角膜評価の積×5+虹彩評価×5+結膜評価の和×2)の総和

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

・洗眼群

項目	最高 点	被験物質適用後の経過時間ごとの評点 (平均) (カッコ内は最高点)									
		1hr	24hr	48hr	72hr	4day	5day	6day	7day	8day	
角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	範囲	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
虹彩		2	0.0	0.3(1)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
結膜	発赤	3	1.0(1)	1.0(1)	1.0(1)	1.0(1)	0.7(1)	0.7(1)	0.3(1)	0.3(1)	0.0
	浮腫	4	1.0(1)	1.7(2)	2.0(2)	2.0(2)	1.0(1)	0.3(1)	0.0	0.0	0.0
	分泌物	3	0.0	0.7(1)	0.3(1)	0.3(1)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計*			12	25	20	20	10	6	2	2	0
平均			4.0	8.3	6.7	6.7	3.3	2.0	0.7	0.7	0.0

*各動物の (角膜評価の積×5+虹彩評価×5+結膜評価の和×2) の総和

非洗眼群では適用後1時間後から結膜の発赤、浮腫、分泌物が認められ、適用後24~48時間後には虹彩変化も観察された。適用後72時間後以降は虹彩の変化は認められず、結膜の症状も回復し、11日後にはすべての症状が消失した。

洗眼群では投与1時間後から結膜の発赤、浮腫が認められ、適用後24時間後には虹彩変化も観察された。適用後48時間後以降は虹彩の変化は認められず、結膜の症状も回復し、8日後にはすべての症状が消失した。

各動物の一般状態および体重推移については、被験物質に関連する影響は認められなかった。

以上の結果から、非洗眼群24時間後の最高スコア8.5、48時間後のスコア6.8より、本被験物質はウサギの眼に対し、軽度刺激性があると判定された。また、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(サターンバアロ乳剤：毒性—5)
試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

被験物質の名称：サターンバアロ乳剤 (Lot No.95-014)

[組成]	プロメトリン	5.0%
	ベンチオカーブ	50.0%
	界面活性剤等	45.0%

試験動物：ハートレー系モルモット (♀)、体重：287～358 g/動物、週齢：4週

被験物質適用群：20匹、対照群：10匹

試験方法：Maximization 法

試験期間：30日間観察

用量設定：以下の予備試験から用量を決定した。

9匹のモルモットを用いて、被験物質注射群、アジュバント添加注射群、閉塞貼付群それぞれに3匹を割り当てた。皮内注射用の被験物質濃度は注射用水 5.0, 3.3, 2.2, 1.5, 1.0%(v/v)とし、閉塞貼付用の被験物質濃度は注射用水中 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.0%(v/v)とした。これらを皮内注射または貼付し、皮膚反応を調べた。結果、皮内注射では組織の損傷は認められず、閉塞貼付では皮膚反応が認められたことから、皮内注射感作の濃度は5.0%、貼付感作の濃度は3.0%、惹起濃度は1.0%とした。

皮内注射感作：剪毛シラウリル硫酸ナトリウム処理した各モルモットの背中に、投与部位3点を設定し、アジュバント、5%被験物質希釈液、アジュバント含有5%被験物質希釈液をそれぞれ0.1ml皮内注射した。対照群では5%被験物質の代わりに蒸留水を使用した。

貼付感作：皮内注射感作後6日後、剪毛した各モルモットの背中に3%被験物質希釈液を0.2mlリント布に乗せ48時間貼付した。対照群では蒸留水を同様に貼付した。

惹起：貼付感作13日後に、各モルモットの腹部を剪毛し、1%被験物質希釈液0.1mlを貼付した。
24時間後に被験物質を除去し、被験物質除去後24時間後及び48時間後に皮膚の状態を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結 果：

群	処理物質			供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					発生率		
						感作反応動物数		重症度	感作反応動物数			重症度						
	皮膚反応評点		皮膚反応評点															
	皮内感作	貼付感作	惹起			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4			
被験物質適用群	被験物質 5%	被験物質 3%	被験物質 1%	20	紅斑 又は 浮腫	20					0	20					0	0/20
対照群	蒸留水	蒸留水		10	紅斑 又は 浮腫	10					0	10					0	0/10

惹起暴露後のモルモットには皮膚反応が認められなかった。
各モルモットの一般状態、体重推移には異常は見られなかった。

同時に実施した陽性対照物質（DNCB）での試験結果を以下に記載する。

群	処理物質			供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					発生率		
						感作反応動物数		重症度	感作反応動物数			重症度						
	皮膚反応評点		皮膚反応評点															
	皮内感作	貼付感作	惹起			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4			
陽性物質適用群	DNCB 0.1%	DNCB 1%	DNCB 0.1%	10	紅斑	0	3	3	1	3	2.4	0	0	2	4	4	3.2	10/10
					浮腫	1	4	5		1.4	0	5	2		0.9			
対照群	エタノール	エタノール		10	紅斑	10					0	10					0	0/10
					浮腫	10					0	10					0	

以上から、本被験物質は、モルモットに対し、感作性が無いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験 (固定用量法)

(サターンバアロ粒剤：毒性-1)

試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1983年

被験物質の名称：サターンバアロ粒剤 (Lot No. ; 報告書に記載無し)

[組成]	プロメトリン	0.8%
	ベンチオカーブ	8.0%
	鉱物質微粉等	91.2%

試験動物：SD系ラット (7週齢) 雌雄各10匹 体重雄約220g、雌約160g

試験期間：7日間観察

試験方法：固定用量法

投与方法：被験物質 5000 mg/kg を 0.5%CMC 水溶液と混合しゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目：死亡及び毒性徴候等について投与30分後、投与1, 2, 3, 4時間後、その後投与7日後まで1日1回観察した。投与前と投与7日後に各動物の体重を測定した。また試験終了時に、全動物について剖検を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
中毒症状開始及び終了時間	投与30分後に流涎が見られる。 投与1時間後以降は中毒症状無し
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
中毒症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：<5000

死亡例はなかった。

雌雄ともに投与後30分後より流涎が見られたが、投与1時間後以降は中毒症状は見られなかった。剖検および体重推移に異常は認められなかった。

以上から、本被験物質をラットへ急性経口投与した際のLD₅₀は5000 mg/kgを超えると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験 (限界試験)

(サターンバアロ粒剤：毒性-2)
試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1983年

被験物質の名称：サターンバアロ粒剤 (Lot No. ; 報告書に記載無し)

[組成]	プロメトリン	0.8%
	ベンチオカーブ	8.0%
	鉍物質微粉等	91.2%

試験動物：SD系ラット (7週齢) 雌雄各10匹 体重雄約220g、雌約160g

試験期間：7日間観察

試験方法：被験物質 5000 mg/kg を剪毛した皮膚に貼付した。

試験項目：死亡及び毒性徴候等について投与30分後、投与1, 2, 3, 4時間後、その後投与7日後まで1日1回観察した。投与前と投与7日後に各動物の体重を測定した。また投与終了時に、全動物について剖検を行った。

結 果：

投与方法	経皮
塗布量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
中毒症状開始及び終了時間	中毒症例無し
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
中毒症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

死亡例および中毒症例は無かった。

剖検および体重変化についても異常は認められなかった。

以上から、本被験物質をラットへ急性経皮投与させた際のLD₅₀は、5000 mg/kgを超える値と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(サターンバアロ粒剤：毒性-3)
試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

被験物質の名称：サターンバアロ粒剤 (Lot No. 95-015)

[組成]	プロメトリン	0.8%
	ベンチオカーブ	8.0%
	鉱物質微粉等	91.2%

試験動物：日本白色系ウサギ、体重：2.15～2.66kg/動物、週齢12～13週

試験期間：4日間

試験方法：剪毛した各ウサギの皮膚に、2cm×3cm大のリント布を用いて、被験物質0.5gを貼付した。貼付4時間後にリント布を除去し、蒸留水と脱脂綿で洗い流した。

試験項目：被験物質除去後1時間後に Draize の方法に従い紅斑及び浮腫の程度を評価した。その後の観察は、被験物質除去後24, 48, 72時間後に行なった。皮膚反応の観察と同時に一般状態についても観察した。また、被験物質適用前、除去後24, 48, 72時間後に各動物の体重を測定した。

結 果*：

動物番号	項目	最高値	被験物質除去後の経過時間ごとの評点			
			1hr	24hr	48hr	72hr
26241	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
26242	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
26243	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
26244	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
26245	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
26246	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

試験期間を通じ、皮膚反応は見られなかった。
各動物の一般状態および体重推移については、被験物質に関連する影響は認められなかった。
以上の結果から、本被験物質はウサギの皮膚に対し、刺激性が無いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(サターンバアロ粒剤：毒性-4)
試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

被験物質の名称：サターンバアロ粒剤 (Lot No. 95-015)

[組成]	プロメトリン	0.8%
	ベンチオカーブ	8.0%
	鉍物質微粉等	91.2%

試験動物：日本白色ウサギ (♀)、週齢 8~9 週間、体重：2.19~2.70 kg/動物

試験期間：4 日間

試験方法：被験物質 0.1g を粉砕し 6 匹のウサギの左眼に適用した。投与直後約 1 秒間眼を閉じさせてから自由にさせた。右眼は無処理対照とした。
洗眼群は適用後 30 秒後に左眼を注射用水で 30 秒間洗い流した。

試験項目：適用後 1, 24, 48, 72 時間後、角膜、虹彩、結膜、一般状態について観察した。また、被験物質適用前、適用後 24, 72 時間後に各動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結 果：

・非洗眼群

動物 番号	項目		最高値	被験物質適用後の経過時間ごとの評点			
				1h	24h	48h	72h
26144	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		範囲	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
26145	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		範囲	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
26146	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		範囲	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
26147	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		範囲	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0
		浮腫	4	1	1	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
26148	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		範囲	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
26149	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		範囲	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
合計*			660	16	8	2	0
平均			110	2.7	1.3	0.3	0.0

*各動物の（角膜評価の積×5+虹彩評価×5+結膜評価の和×2）の総和

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

・洗眼群

項目		最高 点	被験物質適用後の経過時間ごとの評点 (平均) (カッコ内は最高点)			
			1hr	24hr	48hr	72hr
角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	範囲	4	0.0	0.0	0.0	0.0
虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
結膜	発赤	3	1.0(1)	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0
合計*			6	0	0	0
平均			2.0	0.0	0.0	0.0

*各動物の (角膜評価の積×5+虹彩評価×5+結膜評価の和×2) の総和

非洗眼群では適用後 1 時間後に結膜の発赤、浮腫が認められたが、適用後 24 時間後以降結膜の症状は回復し、72 時間後にはすべての症状が消失した。

洗眼群では投与 1 時間後に結膜の発赤が認められたが、適用後 24 時間後以降はすべての症状が消失した。

各動物の一般状態および体重推移については、被験物質に関連する影響は認められなかった。

以上の結果から、非洗眼群 1 時間後の最高スコア 2.7、48 時間後のスコア 0.3 より、本被験物質はウサギの眼に対し、軽度刺激性があると判定された。また、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(サターンバアロ粒剤：毒性-5)

[GLP 対応]

1996 年

被験物質の名称：サターンバアロ粒剤 (Lot No. 95-015)

【組成】	プロメトリン	0.8%
	ベンチオカーブ	8.0%
	鉍物質微粉等	91.2%

試験動物：ハートレー系モルモット (♀)、体重：287～358 g/動物、週齢：4 週

被験物質適用群：20 匹、対照群：10 匹

試験方法：Maximization 法

試験期間：30 日間観察

用量設定：以下の予備試験から用量を決定した。

9 匹のモルモットを用いて、被験物質注射群、アジュバント添加注射群、閉塞貼付群それぞれに 3 匹を割り当てた。皮内注射用の被験物質濃度は注射用水 5.0, 3.3, 2.2, 1.5, 1.0% (w/v) とし、閉塞貼付用の被験物質濃度は注射用水中 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.0% (w/v) とした。これらを皮内注射または貼付し、皮膚反応を調べた。結果、皮内注射では組織の損傷は認められず、閉塞貼付では皮膚反応が認められたことから、皮内注射感作の濃度は 5.0%、貼付感作の濃度は 3.0%、惹起濃度は 1.0% とした。

皮内注射感作：剪毛シラウリル硫酸ナトリウム処理した各モルモットの背中に、投与部位 3 点を設定し、アジュバント、5%被験物質希釈液、アジュバント含有 5%被験物質希釈液をそれぞれ 0.1ml 皮内注射した。対照群では 5%被験物質の代わりに蒸留水を使用した。

貼付感作：皮内注射感作後 6 日後、剪毛した各モルモットの背中に 3%被験物質希釈液を 0.2ml リント布に乗せ 48 時間貼付した。対照群では蒸留水を同様に貼付した。

惹起：貼付感作 13 日後に、各モルモットの腹部を剪毛し、1%被験物質希釈液 0.1 ml を貼付した。24 時間後に被験物質を除去し、被験物質除去後 24 時間後及び 48 時間後に皮膚の状態を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結 果：

群	処理物質			供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					発生率		
						感作反応動物数		重症度	感作反応動物数		重症度							
	皮膚反応評点		皮膚反応評点															
	皮内感作	貼付感作	惹起			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4			
被験物質適用群	被験物質 5%	被験物質 3%	被験物質 1%	20	紅斑 又は 浮腫	20					0	20					0	0/20
対照群	蒸留水	蒸留水		10	紅斑 又は 浮腫	10					0	10					0	0/10

惹起暴露後のモルモットには皮膚反応が認められなかった。
各モルモットの一般状態、体重推移には異常は見られなかった。

尚、同時に実施した陽性対照物質（DNCB）での試験結果も記載する。

群	処理物質			供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					発生率		
						感作反応動物数		重症度	感作反応動物数		重症度							
	皮膚反応評点		皮膚反応評点															
	皮内感作	貼付感作	惹起			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4			
陽性物質適用群	DNCB 0.1%	DNCB 1%	DNCB 0.1%	10	紅斑	0	3	3	1	3	2.4	0	0	2	4	4	3.2	10/10
					浮腫	1	4	5		1.4	0	5	2		0.9			
対照群	エタノール	エタノール	DNCB 0.1%	10	紅斑	10					0	10					0	0/10
					浮腫	10					0	10					0	

以上から、本被験物質は、モルモットに対し、感作性が無いと考えられた。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

資料番号	試験の種類	供試生物	供試化合物/試験方法	試験結果概要	試験機関 (報告年)	頁
43 非 GLP	動物体内 運命試験	マウス	[Benzyl- α - 14 C] チオベンカルブ 50 mg/kg 経口投与, 1 回 臓器磨砕液による分解 (非標識体を処理) 肝酵素画分での分解 (非標識体を処理)	吸収、排泄： 2 日後 - 尿中 84%、糞中 7% 呼気中 0.4% 分布：肝>腎、血液>脳>心臓 尿中代謝物： 分解の速さ：肝>腎>血液>心>脳 分解の速さ：ミクロソーム>上清>ミトコンドリア>細胞核 肝磨砕液による分解物：	(1972)	348
44 非 GLP		マウス	[Benzyl- α - 14 C] チオベンカルブ及び非標識チオベンカルブ 50 mg/kg 経口投与, 1 回	尿中および肝中代謝物：	(1974)	351
47 非 GLP		ラット, マウスの 比較	[Phenyl-U- 14 C] チオベンカルブ ラット：5 mg/動物 マウス：1 mg/動物 ともに経口投与	吸収・排泄 (48 時間後の%)： 肝 腸 屍体 尿 糞 ラット 0.1 0.7 2.4 89.0 7.7 マウス 0.0 0.2 0.8 89.7 9.3 代謝物： ラット、マウスともに肝、尿ではほぼ共通の代謝物を検出。細部に差があるも大略同じ。	(1977)	353
69 [GLP]		ラット	[Phenyl-U- 14 C] チオベンカルブ 300mg/kg 単回 30mg/kg 単回 30mg/kg 14 日間反復	排泄 (7 日後の%)： 尿♂ 糞♂ 尿♀ 糞♀ 単回 30mg 99.2 5.9 95.0 5.6 単回 300mg 94.6 9.0 89.6 5.7 反復 30mg 93.4 7.7 95.0 6.5 呼気からの放射能は検出されない。 分布 (7 日後)： 14 C 濃度はすべての組織で低用量(単回・反復)が 0.00~0.19, 高用量が 0.00~1.22ppm の範囲。	(1992)	356

注：残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験については「資料番号」に下線を付した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料番号	試験の種類	供試生物	供試化合物 /試験方法	試験結果概要	試験機関 (報告年)	頁
69 [GLP]	動物体内 運命試験	ラット		代謝： 尿中では主要代謝物として 糞中では	(1992)	356
68 [GLP]		ラット	[Phenyl- ¹⁴ C] チオベンカルブ 30mg/kg 単回	薬物動態： パラメーター Cmax (μg/g) ♂ ♀ Tmax (hr) 9.09 11.7 AUC ₁₂₀ (μg/g) 6.0 6.0 T _{1/2} (hr) 202 284 6.26 7.31	(2003)	366
45 (参考) 非 GLP		ラット	非標識チオベンカルブ 257 mg/kg, 腹腔内投与, 1回	同定代謝物(尿中、24時間後)：	(1977)	370
46 (参考) 非 GLP		ラット	[³ H]-4-クロロベンジルメチルスルホン 32 mg/kg, 経口投与, 1回	排泄：尿中、2日後までで95% 尿中代謝物：	(1977)	371
50-1 50-2 非 GLP	植物体内 運命試験	イネ	[Phenyl- ¹⁴ C] チオベンカルブ 播種 1週間後に、5ポンド/エーカー土壌処理 処理後 148 日後に収穫	残留代謝物： 籾米中： 稲藁中： ほとんどが生体成分(リグニンや糖)に取り込まれた。	(1974,1975)	372
49 (参考) 非 GLP		イネ ヒエ	[Benzyl- ¹⁴ C] チオベンカルブ 10 ppm 水溶液に植物の根を2日間浸漬後、水耕液で12日間生育	吸収・移行： 茎葉部、根部ともに水溶性画分、抽出 残渣中の ¹⁴ Cが増加 代謝物： (1)アセトニトリル画分(遊離体) (2)水溶性画分のアグリコン	(1977)	375

注：残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験については「資料番号」に下線を付した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料番号	試験の種類	供試生物	供試化合物/試験方法	試験結果概要	試験機関(報告年)	頁																				
51 (参考) 非 GLP	植物体内 運命試験	イネ	0.1 ppm 水耕および土耕により苗を生育	吸収・移行： 水耕(根部、茎葉基部浸漬)>水耕(根部浸漬)>土耕 代謝物：	(1985)	378																				
73 [GLP]		ダイズ	[Phenyl-U- ¹⁴ C] チオベンカルブ 90% 模擬製剤(乳剤)を 5 kg a.i./ha 相当量で、ダイズ播種当日に噴霧機で土壌処理。中間採取(処理 36 及び 85 日後)及び最終収穫期(処理 113 日後)における残留物の定量及び代謝物の同定/特徴付けを行った。分析は HPLC 法及び TLC 法で行った。	<u>¹⁴Cの残留量 (mg eq/kg)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>36 DAT</th> <th>85 DAT</th> <th>113 DAT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>根部</td> <td>2.999</td> <td>2.741</td> <td>3.490</td> </tr> <tr> <td>子実</td> <td>—</td> <td>0.084</td> <td>0.295</td> </tr> <tr> <td>莢</td> <td>—</td> <td>0.131</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>1.273</td> <td>1.935</td> <td>1.107</td> </tr> </tbody> </table> [— 該当なし] <u>収穫時の子実中の主要代謝物 (%TRR)</u> チオベンカルブ (10.6)		36 DAT	85 DAT	113 DAT	根部	2.999	2.741	3.490	子実	—	0.084	0.295	莢	—	0.131	—	茎葉部	1.273	1.935	1.107	(2006)	381
	36 DAT	85 DAT	113 DAT																							
根部	2.999	2.741	3.490																							
子実	—	0.084	0.295																							
莢	—	0.131	—																							
茎葉部	1.273	1.935	1.107																							
74 [GLP]		ニンジン	[Phenyl-U- ¹⁴ C] チオベンカルブ 90% 模擬製剤(乳剤)を 5 kg a.i./ha 相当量で、ニンジン播種当日にスプレーガンで土壌処理。中間採取(処理 76 日後)及び最終収穫期(処理 110 日後)における残留物の定量及び代謝物の同定/特徴付けを行った。分析は HPLC 法及び TLC 法で行った。	<u>¹⁴Cの残留量 (mg eq/kg)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>76 DAT</th> <th>110 DAT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>根部</td> <td>0.648</td> <td>0.165</td> </tr> <tr> <td>茎葉部</td> <td>0.903</td> <td>0.501</td> </tr> </tbody> </table> <u>収穫時の根部の主要代謝物(%TRR)</u> チオベンカルブ (47.9) <u>収穫時の茎葉部の主要代謝物(%TRR)</u> チオベンカルブ (15.7)		76 DAT	110 DAT	根部	0.648	0.165	茎葉部	0.903	0.501	(2006)	393											
	76 DAT	110 DAT																								
根部	0.648	0.165																								
茎葉部	0.903	0.501																								

注：残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験については「資料番号」に下線を付した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料番号	試験の種類	供試生物等	供試化合物/試験方法	試験結果概要	試験機関(報告年)	頁
52 非 GLP	好氣的 湛水 土壤中 運命試験 好氣的 土壤中 運命試験 及び	水田土壤 (SCL)	[Phenyl-U- ¹⁴ C] チ オベンカルブ 湛水条件 畑地条件 各 10 ppm/乾土で 混和, 80 日間培養	推定半減期: 湛水条件: 約 100 日 畑地条件: 約 45 日 分解物:	(1976)	402
53 非 GLP	嫌氣的 土壤中 運命試験	水田圃場	ペンチオカーブ粒 剤 (農家の自主使用)	分解物として を 同定。特定の土壤条件下で還元的脱塩素反 応	(1980)	404
54 非 GLP		カリフォル ニア土 壤 (C) ルイジア ナ土 壤 (SCL)	[Phenyl-U- ¹⁴ C] チ オベンカルブ 6 ppm/乾土 好氣的条件及び嫌 氣的条件	¹⁴ CO ₂ の発生 (6ヶ月目): 好氣的条件で多量(50~72%) 嫌氣的条件で少量(0.8~1.4%) チオベンカルブの半減期 好氣的条件 2~3 週間 嫌氣的条件 4~6 ヶ月 分解物	(1975)	405
56 非 GLP		土 壤 (長野)	非標識チオベンカ ルブ 10.7 ppm/乾土 畑作(好氣的)条件	分解物	(1985)	408
55 (参考) 非 GLP		水田土壤 (安城 市、栃木 農試)	10 ppm/乾土 湛水条件及び畑作 条件	分解の速さ: 畑地>湛水、栃木>安城 Bound residue: 畑地>湛水 CO ₂ の発生: 畑地>湛水 分解物:	(1985)	409

注: 残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験については「資料番号」に下線を付した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料番号	試験の種類	供試生物等	供試化合物/試験方法	試験結果概要	試験機関 (報告年)	頁
57 (参考) 非 GLP	微生物 分解試験	細菌	[Phenyl-U- ¹⁴ C] チ オベンカルブ 50 ppm/菌懸濁液 30°C、振とう培養	分解菌: <i>Corynebacterium sp</i> pH 8 で分解活性最大 分解物: ¹⁴ CO ₂ (大部分) 中間生成物:	(1985)	411
58 (参考) 非 GLP		細菌	80ppm/菌懸濁液 30°C、振盪培養 菌種: <i>Coryneform bacteria sp.</i>	¹⁴ CO ₂ 多量に発生 (56 時間後に 65%) 分解物:	(1985)	414
除外	加水分解 運命試験	加水分解性試験より、チオベンカルブは加水分解性が無いと考えられたため試験を省略した。[加水分解性試験 (物化・11 の概要を記載)]				416
75 [GLP]	水中光 分解運 命試験	キセノン 光 蒸留液 自然水	[Phenyl-U- ¹⁴ C] チ オベンカルブ 蒸留水及び河川水 を用い 5 mg/L の濃 度で 120 時間キセ ノン光を照射。分析 は HPLC 法, LC/MS 法で行った。	推定半減期(北緯 35°C 太陽光換算) 蒸留水 73 日 自然水 21 日 主代謝物は極性の高い画分に未同定分解 物 N#1 及び N#2.	(2006)	418
59 (参考) 非 GLP		紫外線 365 nm 又は/及 び 254 nm	[Phenyl-U- ¹⁴ C] チ オベンカルブ ベンジル- α - ¹⁴ C チ オベンカルブ	分解物: エーテル画分 ¹⁴ C	(1977)	424
			非標識チオベンカ ルブ 10 ppm 水溶液	GC-MS による分解物同定: エーテル画分		
		[Phenyl-U- ¹⁴ C] チ オベンカルブ 10 mg/ガラス板上, 薄膜	分解物:			

注: 残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験については「資料番号」に下線を付した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

資料番号	試験の種類	供試生物等	供試化合物/試験方法	試験結果概要	試験機関 (報告年)	頁
59 (参考) 非 GLP	水中光分解運命試験	太陽光	ベンジル基- α -14C-チオベンカルブ 10 ppm 水溶液	水中残存 14C の大部分はチオベンカルブ 分解物は非常に少量：	(1977)	424
		紫外線 254 nm	他農薬との比較 非標識チオベンカルブ他 7 種、 水溶液	分解の速さ： チオベンカルブ=シメトリン> IBP>EPTC>DCPA>スエップ >フェニトロチオン>BPMC		
60 (参考) 非 GLP	水中光分解運命試験	紫外線 300 nm	非標識チオベンカルブ 0.12 mM(水又は有機溶媒) 溶液、 ガラス板又はシリカゲル薄層クロマト板上	分解物：合計 31 種を同定 主なものとして、	(1985)	428
61 (参考) 非 GLP		太陽光	非標識チオベンカルブ 20 mg/L 水溶液 96 時間	半減期：41 時間 分解物：		
		非標識チオベンカルブ 水溶液に対して光増感剤の効果	効果の順： アセトン 340mM > H ₂ O ₂ 100 μ M >トリプトファン 490 μ M \geq メチレンブルー 134 μ M			
		非標識チオベンカルブ 水溶液に対する Fenton 試薬による酸化	チオベンカルブは速やかに減少 分解物：			
	光 (蛍光ランプ)	非標識チオベンカルブ メタノール溶液、分子状酸素との反応	一重項酸素分子では酸化を受けない			

注：残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験については「資料番号」に下線を付した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

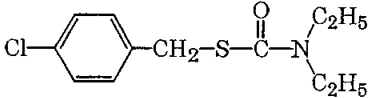
資料番号	試験の種類	供試生物等	供試化合物/試験方法	試験結果概要	試験機関 (報告年)	頁
物化・10 [GLP]	土壌 吸着性	群馬 牛久 掛川 大東	非標識チオベンカルブ 土壌 5 g に濃度 0.08, 0.4, 1, 5 µg/ml の 0.01 M-CaCl ₂ 溶液を添加(土 壌/溶液比:1/4). 25°C, 暗所で 48 時間まで振と う, 遠心分離し上澄み中 の被験物質を HPLC で定量	土性 K _{oc} 値 群馬 SL 1267 栃木 CL 1176 茨城 CL 2016 福島 LS 1950 4 種土壌の K _{oc} = 1088	(2000)	432
物化・9 [GLP]	生物 濃縮性	ブルーギ ル	[Phenyl-U- ¹⁴ C] チオベ ンカルブ 試験濃度 0.05 mg/L 取込期間 28 日 排泄期間 14 日	濃縮係数 BCF _{ss} = 302 BCF _k = 254 代謝物: 注 1) 欄外参照	(1992)	436
48 (参考) 非 GLP		コイ	非標識チオベンカルブ 0.2, 1, 2 ppm	濃縮係数: 約 100 代謝物:	(1974)	447
		ブルーギ ル	1 ppm	代謝物:		
			1 ppm	代謝物:		
物化・15 非 GLP		ヤマトシ ジミ	非標識チオベンカルブ 試験濃度 1, 10 µg/L 取込期間 28 日 排泄期間 14 日	水中濃度 BCF _{ss} 10 µg/L 292~ 770 (平均値 600) 1 µg/L 1580~3300 (平均値 2908)	(1985)	449

注: 残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験については「資料番号」に下線を付した

注 1) 平成 20 年 4 月 21 日薬食審分科会評価: BCF=93 (チオベンカルブ本体, 非食部)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

チオベンカルブの代謝・分解物一覧

記号	化学名	構造式	検出された対象	資料No.
[1]	<i>S</i> -4-chlorobenzyl diethyl= (thiocarbamate) (チオベンカルブ)		親化合物	—
[2]			動物 植物 土壌 水	43,47,69 74 52,54 75
[4]			動物 植物	47 50
[5]			動物 土壌 水	43 52 75
[6]			動物 水	43 75
[7]			動物 植物 土壌 水	43,47,69 50,73 52,54 75
[8]			動物	43,47,69
[13]			—	—
[14]			動物 植物 土壌	44,47,69 73,74 52,54
[15]			動物 植物 土壌	44,47 50,73,74 52,54

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

記号	化学名	構造式	検出された対象	資料 No.
[16]			土壌 植物	54 73,74
[17]			植物 土壌	74 52,54
[20]			植物	50
[26]			土壌	56
[27]			土壌	52,54,
[29]			動物	47
[30]			動物	47
[31]			動物	47
[33]			土壌	53
[42]			土壌	54

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

記号	化学名	構造式	検出された対象	資料 No.
[43]			土壌	54
[47]			水	75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1. 動物体内運命

1) マウスにおけるチオベンカルブの代謝

(資料 43)

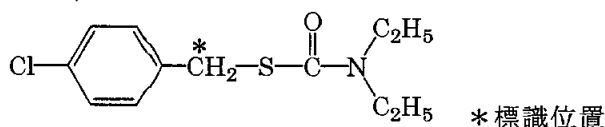
試験機関 :

[非 GLP]

報告書作成年 : 1972 年

被験物質 : [Benzyl- α - 14 C]チオベンカルブ

[Benzyl- α - 14 C] *S*-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)



比放射能 mCi/mM 比放射能純度

供試動物 : dd 系雄マウス (体重 23~27g)

方 法 :

(1) 吸収、排泄、体内分布

0.1%CMC 水溶液中に溶かした標識チオベンカルブを 50 mg/kg の割合で単回経口投与したマウスを代謝ケージに入れ、24 時間ごとに呼気、尿、糞中の放射能を測定した。

また、別に投与後所定時間毎に血液を採取し、直ちに脳、心臓、腎臓および肝臓を摘出し、それぞれ放射能を測定した。

(2) 臓器磨砕液による分解

薬剤未処理のマウスを屠殺し、直ちに血液を採取後、脳、心臓、腎臓および肝臓を摘出し、0.9%塩化カリウム液中で磨砕した。磨砕液を緩衝液、補酵素液と混ぜ、非標識チオベンカルブを処理して分解を調べた。別に肝磨砕液にチオベンカルブを処理し、分解生成物を調べた。

(3) 肝酵素画分での分解

(2) と同様に摘出した肝臓を磨砕し、細胞核、ミトコンドリア、ミクロゾーム及び上清の 4 画分を調製した。これら画分による非標識チオベンカルブの分解を比較した。

(4) 代謝分解物の同定・定量

代謝物は直後または酵素分解後、各種の有機溶媒で抽出し、TLC-ARG による標準品とのコクロマトグラフィーで同定を行い、放射能測定により定量を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結果：(1) 吸収、排泄、体内分布

標識チオベンカルブ処理 1 週間後までの体外排泄放射能は次のとおりであった。

排泄部位	2 日後	7 日後
呼気	0.4	1
尿	84	88
糞	7	7

単位は ^{14}C 投与量に対する%

臓器、血液中の ^{14}C は投与 30 分後から 4 時間までがピークであり、8 時間後に減少した。各臓器、血液中の最高放射エネルギーは次のとおりであった。

測定部位	放射能(dpm)
肝臓	30×10^3
腎臓	10×10^3
心臓	4×10^3
脳	9×10^3
血液	10×10^3

(2) 臓器磨砕液による分解

肝臓 > 腎臓 >> 血液 > 心臓 > 脳

の順に分解は速やかであった。

(3) 肝酵素画分による分解

ミクロソーム >> 上清 > ミトコンドリア ≥ 細胞核

の順に分解は速やかであった。

(4) 代謝分解物

尿中に同定された代謝物とその量は次のとおりであった。

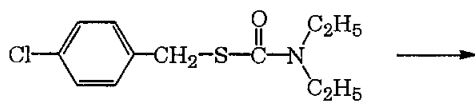
同定された化合物	尿中放射能に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

また、肝磨砕液による分解生成物（補酵素 NADPH）は以下のとおりであった。

化合物	生成%

結 論：経口投与された標識チオベンカルブは速やかに胃腸管から吸収され、代謝を受けたのち、大部分が尿中に排泄された。また、体内への蓄積はないものと考えられた。尿中の代謝生成物は CH_2Cl が主なもので、 CH_2Cl がこれに次いだ。マウス臓器によるチオベンカルブの分解を調べると、その分解活性は肝臓で最大であり、肝酵素画分ではマイクロゾーム画分で最大を示したので、主な分解部位は肝マイクロゾームと推定された。肝臓磨砕液による分解生成物として CH_2Cl 、 CH_2Cl などが検出され、これらと尿中代謝物とから、主な分解経路は次のように推定された。



[1] チオベンカルブ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) マウスにおけるチオベンカルブの代謝物

() 及び ()

(資料 44)

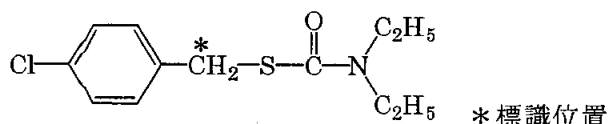
試験機関

[非 GLP]

報告書作成年：1974 年

被験物質： [Benzyl- α - 14 C]チオベンカルブ

[Benzyl- α - 14 C] *S*-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)



比放射能 mCi/mM 比放射能純度

供試動物： dd 系雄マウス (体重 23~27g)

方法：

(1) 肝臓中代謝物

50 mg/kg の割合で標識または非標識チオベンカルブを単回経口投与したマウスを投与 2 時間後に屠殺し、直ちに肝臓を摘出し、クロロホルム抽出を行った。

(2) 尿中代謝物

資料 43 で得られた尿 (48 時間まで) をエーテル抽出した。

(3) 代謝物の同定・定量

(1) (2) で得られた有機溶媒抽出画分を、非標識の場合は GC-FPD で、標識体の場合は TLC で分析し、標準品とのコクロマトグラフィーにより同定、定量した。

結果： 尿中代謝物として次の 2 化合物が同定された。

同定化合物	尿中 14 C に対する%

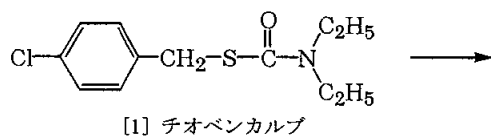
また、これら 2 化合物は肝臓中の代謝物としても同定され、肝臓中の
の最高検出量はのおのおの、 % (投与放射能に対して)
であった。

結論： マウス肝および尿中代謝物として、
および

を同定した。肝中での割合は大き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

いが、尿中での量は少なかった。これらの代謝物は次の過程により生成するものと推定された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) マウスおよびラットにおけるチオベンカルブの代謝比較

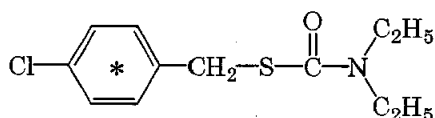
(資料 47)

試験機関 :

[非 GLP]

報告書作成年 : 1977 年

被験物質 : [Phenyl-U-¹⁴C] チオベンカルブ



[Phenyl-U-¹⁴C] S-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)

比放射能 mCi/m mole 放射能純度

供試動物 : SD 系雌ラット (平均体重 150 g)

SW 系雌マウス (平均体重 25 g)

方 法 :

(1) 吸収、分布、排泄

ラットには 1 匹当り 5 mg、マウスには 1 匹当り 1 mg の被験物質をおのおの 0.1 ml のアセトンに溶かして経口投与した。いずれの動物も投与後各々の代謝ケージで飼育し、投与 3, 6, 24, 48 時間後に屠殺し、肝臓、腸を摘出した。残りを死体とした。屠殺時までの尿および糞も採取した。

(2) 放射能・代謝物の分析

各々の試料を各種の溶媒で抽出し、溶媒及び残渣中の放射能を測定した。抽出画分は更に溶媒間の分画を行い、TLC-ARG により分析した。

結 果 :

(1) 組織および排泄物中への ¹⁴C の分布

各試料中の放射能は次のように分布した。

(単位: 投与 ¹⁴C に対する%)

試料	3 時間		6 時間		24 時間		48 時間	
	マウス	ラット	マウス	ラット	マウス	ラット	マウス	ラット
肝臓	2.6	0.5	1.8	2.0	0.9	2.2	0.0	0.1
腸	65.4	94.6	33.0	70.5	26.2	10.3	0.2	0.7
屍体	31.9	3.6	65.2	18.5	6.5	46.6	0.8	2.4
尿	0.0	1.2	0.0	8.6	62.0	37.5	89.7	89.0
糞	0.0	0.0	0.0	0.5	4.4	3.3	9.3	7.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 肝中代謝物

肝中代謝物として次の化合物が同定された。また、時間的推移も明らかにした。

同定代謝物	3 時間		6 時間		24 時間	
	マウス	ラット	マウス	ラット	マウス	ラット
チオベンカルブ[1]	<0.1	4.4	3.9	1.8	0.3	0.8
その他, 中性・エーテル可溶部						
その他, 酸性・エーテル可溶部						
高極性, 水性可溶部						

(3) 尿中代謝物

尿中の ^{14}C はマウス、ラットとも 80%以上が酸性条件下でエーテル抽出され、酸性代謝物が大半を占めた。尿中代謝物として次の化合物が同定され、48 時間後の量は次の通りであった。

同定代謝物	48 時間後の尿中 ^{14}C に対する%	
	マウス	ラット
チオベンカルブ[1]	0.2	0.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(4) 腸および屍体中の代謝物

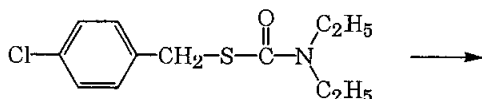
マウスおよびラット腸内には多量のチオベンカルブが検出され、ラットでは腸内の¹⁴Cに対するチオベンカルブ比が時間とともに減少したが、マウスではその比はあまり変化しなかった。代謝物としては
と
の2種類の比率が比較的大きく、そのほか数種類の同定代謝物の量は少なかった。体中にもチオベンカルブが検出された。屍体中で量の多い代謝物は
で、
も比較的多量であった。

(5) マウスおよびラットの比較

マウスおよびラットにおけるチオベンカルブの代謝を比較した際、細部には相違も見られたが、吸収、排泄、代謝物については大差は認められなかった。

結論： マウス、ラットともチオベンカルブを胃腸管から速やかに吸収し、代謝した後、主として尿中に排泄した。2日後の動物中の¹⁴C量は投与量の1~3%で、
代謝物として
及び

と
、その他少量の代謝物が検出された。
これらの知見から主な分解経路は次のように想定された。



[1] チオベンカルブ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

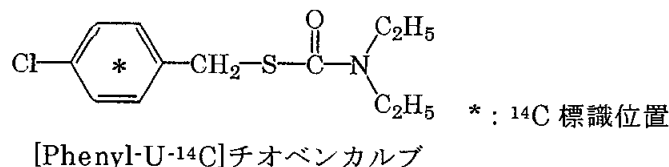
4) ^{14}C 標識チオベンカルブを用いたラット体内における代謝試験

(資料 69)

試験機関 :
[GLP 対応]
報告書作成年 : 1992 年

供試化合物 :

構造式 :



化学名 : *S*-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)

比放射能 : mCi/mmol

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 : フェニル基の標識は、規制機関にとって一般的に含塩素有機構造部分に関心事であることから選んだ。

供試動物 : Sprague-Dawley CD (CrI:CDBR)ラット
50~74日齢、体重 : 雄 203~335 g、雌 192~242 g

試験方法 :

投 与 : [Phenyl- ^{14}C]チオベンカルブを投与媒体[0.7%カルボキシメチルセルロース(CMC)および1%ツイーン 80を含む水溶液]に懸濁させ、投与液を調製した。単回低用量群は30 mg/kg、単回高用量群は300 mg/kgとし、強制経口投与した。連続低用量群では、非標識チオベンカルブを14日間連続に低用量(30 mg/kg)で経口投与したあと、[Phenyl- ^{14}C]チオベンカルブを同用量で単回経口投与した。対照群には投与媒体のみを単回経口投与した。

用量設定根拠 : 低用量は、試験期間中にラットに影響を生じないと予測した量として選んだ。高用量は、ラットに毒性的な影響を生ずるとされていた用量より高い濃度を選択した。すなわち、ラットの催奇形性および繁殖性試験で、用量50から250 mg/kg(強制経口投与)では、飼料摂取量の減少、体重の減少、流涎、鎮静ならびに肝臓および腎臓の重量減少等の毒性影響が認められたことによる。

採取試料 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

尿およびケージ洗浄液： 投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6 および 7 日に採取し、LSC で放射能を測定した。ケージ洗浄液中の放射能は尿中放射能に含めた。

糞： 投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6 および 7 日に採取し、オキシダイザーで燃焼させて放射性炭酸ガスを捕集し、LSC で放射能を測定した。

呼気： 予備試験で呼気には放射能が検出されなかったことから捕集しなかった。

組織： 投与後 7 日後に屍殺して組織を採取し、オキシダイザーで燃焼させて放射性炭酸ガスを捕集し、LSC で放射能を測定した。

代謝物の分析用試料： 尿および糞中に排泄された放射性成分が 90% を越える時点まで、個々のラットから尿および糞をプールした。すなわち、0.25 - 2 日間プールした尿および糞を用いた。試料は HPLC で画分を集め、HPLC、TLC および必要に応じ GC-MS を用いて分析を行った。

処理群	用量	動物数	検討項目	試料採取時期
P. 予備	30 mg/kg	雄 1 雌 1	排泄	尿、糞及び呼気： 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4 日
A. 対照	媒体のみ	雄 3 雌 3	排泄 分布 代謝	尿及び糞：0.25、0.5、0.75、1、2、 3、4、5、6、7 日 組 織：7 日 代謝物：0.25～2 日の混合
B. 単回経口 低用量	30 mg/kg	雄 5 雌 5		
C. 単回経口 高用量	300 mg/kg	雄 5 雌 5		
D. 連続 低用量*	30 mg/kg	雄 5 雌 5		

* 非標識体を 1 日 1 回 14 日間投与後、15 日目に標識体を 1 回投与。

結 果：

吸収・排泄：

放射能回収率

結果を表 1 に示す。全投与群の排泄物および組織中に検出された放射性成分の全体にわたる回収率全平均値±標準偏差は、投与用量の $101.5 \pm 1.7\%$ と計算された。低用量、高用量ならびに連続低用量の全平均回収率は、それぞれ 103.2、99.8、101.6 % であった。

排 泄

結果を表 2 に示す。排泄パターンはどの投与群とも同じで、大部分の放射性成分は尿中に排泄された。投与 7 日後での、投与放射能の尿中排泄量は雄、雌でそれぞれ次のようであった：低用量群では、99.2 および 95.0%；高用量群では、94.6 および 89.6%；連続定用量群では、93.4 および 95.0%。同様に、糞中排泄量は雄、雌でそれぞれ：低用量群では、5.9 および 5.6%；高用量群では、9.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

および 5.7% ; 連続低用量群では、7.7 および 6.5%。放射性炭酸ガスは、予備試験の結果に基づき、捕集しなかった。

投与群間の排泄パターンの違いとして、尿中排泄量がプラトーになるのに低用量群で 2 日を要したのに対し、高用量群では 3 日を要した。これは投与した放射性成分の吸収あるいは排泄のプロセスが高用量投与のレベルでは飽和したことによるものと推察された。

分 布

結果を表 3 に示す。[¹⁴C]残留濃度の平均値は、低用量投与群（単回および連続投与）および高用量投与群の動物のすべての組織で、[Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブ換算値で、それぞれ、0.00 から 0.19 および 0.00 から 1.22 ppm の範囲となった。

分布率では、単回低用量および連続低用量群、および単回高用量投与群の動物のすべての組織および屍体中では、投与量の 0.5% 以下であった。

代 謝

いずれの投与群からも、同じ代謝物が検出された。放射性成分の大部分は尿中に排泄された。尿中放射性成分の主要な成分は であり、糞抽出物（抽出効率 86.5–92.2%）には主として

、
ならびに
が含まれた。 および

も少量ながら糞で検出された。全ての代謝物の同定は合成参照標準品との照合による高速液体および薄層クロマトグラフ法で行った。主だった生成物（ %）は であり、個々の生成量は表 4~6 に示した。想定代謝経路を図 1 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 1: [Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブを投与したラットの排泄物および組織中の全放射性成分回収率の要約

処理群	性別	投与量に対する百分率					
		尿*	糞	呼気中放射性成分**	全排泄放射性成分	組織中残存放射性成分	全回収率
単回低用量 (30 mg/kg) 平均	雄	99.2	5.9	-	105.1	0.3	105.4
	雌	95.0	5.6	-	100.6	0.3	100.9
	-	-	-	-	102.9	0.3	103.2
単回高用量 (300 mg/kg) 平均	雄	94.6	9.0	-	103.6	0.2	103.8
	雌	89.6	5.7	-	95.3	0.5	95.8
	-	-	-	-	99.5	0.4	99.8
連続低用量群 (30 mg/kg) 平均	雄	93.4	7.7	-	101.1	0.3	101.4
	雌	95.0	6.5	-	101.5	0.2	101.7
	-	-	-	-	101.3	0.3	101.6
全体の平均値	-	-	-	-	-	-	101.5

* : 尿の回収率にはケージ洗浄液を含めた

** : 呼気の捕集は行わなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 2: [Phenyl-¹⁴C] チオベンカルブ投与後のラット尿および糞の累積放射能回収率の要約 (投与量に対する百分率)

期間 (時間)	単回低用量 (30 mg/kg)				単回高用量 (300 mg/kg)				連続低用量群 (30 mg/kg)			
	尿		糞		尿		糞		尿		糞	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0-6	15.1	12.1	0.1	0.1	3.7	2.4	0	0	16.6	11.4	0.4	0
6-12	39.8	27.1	0.2	0.6	14.7	7.1	0.4	0.1	52.2	40.5	1.7	1.9
12-18	67.7	48.4	2.8	2.0	26.9	12.2	3.3	0.5	77.1	66.2	5.8	4.6
18-24	84.3	61.7	4.0	2.9	39.3	18.0	4.0	1.0	82.9	74.7	6.5	5.0
24-48	97.8	91.1	5.5	5.4	86.8	60.4	8.3	4.4	91.9	92.2	7.5	6.3
48-72	98.8	93.9	5.7	5.6	93.3	84.0	8.9	5.1	92.8	94.3	7.6	6.5
72-96	99.0	94.4	5.8	5.6	94.2	88.0	9.0	5.4	93.0	94.6	7.7	6.5
96-120	99.2	94.6	5.9	5.6	94.4	88.9	9.0	5.6	93.1	94.8	7.7	6.5
120-144	99.2	94.8	5.9	5.6	94.5	89.3	9.0	5.7	93.2	94.9	7.7	6.5
144-168	99.2	95.0	5.9	5.6	94.6	89.6	9.0	5.7	93.4	95.0	7.7	6.5

表 3: [PhenyI-U-¹⁴C]チオベンカルブを投与したラット組織中の平均放射性成分回収率

組織	単回低用量 (30 mg/kg)				単回高用量 (300 mg/kg)				連続低用量 (30 mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	濃度 (ppm)	分布率 (% dose)	濃度 (ppm)	分布率 (% dose)	濃度 (ppm)	分布率 (% dose)	濃度 (ppm)	分布率 (% dose)	濃度 (ppm)	分布率 (% dose)	濃度 (ppm)	分布率 (% dose)
血液	0.02	0.00	0.05	0.00	0.16	0.00	0.67	0.01	0.03	0.00	0.03	0.00
骨	0.00	0.00	0.01	0.00	0.13	0.00	0.16	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00
脳	0.01	0.00	0.01	0.00	0.02	0.00	0.12	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
屍体	0.04	0.25	0.05	0.23	0.38	0.18	1.22	0.46	0.06	0.27	0.03	0.16
脂肪	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎臓	0.09	0.00	0.19	0.01	0.39	0.00	0.68	0.00	0.08	0.00	0.00	0.01
肝臓	0.07	0.01	0.12	0.02	0.44	0.01	0.95	0.02	0.06	0.01	0.09	0.01
肺	0.04	0.00	0.09	0.00	0.27	0.00	0.73	0.00	0.04	0.00	0.05	0.00
筋肉	0.01	0.00	0.01	0.00	0.06	0.00	0.19	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
卵巣	-	-	0.07	0.00	-	-	0.86	0.00	-	-	0.00	0.00
皮膚	0.05	0.00	0.02	0.00	0.31	0.00	0.79	0.01	0.02	0.00	0.01	0.00
脾臓	0.02	0.00	0.05	0.00	0.14	0.00	0.72	0.00	0.04	0.00	0.04	0.00
精巣	0.02	0.00	-	-	0.00	0.00	-	-	0.00	0.00	-	-
子宮	-	-	0.02	0.00	-	-	0.00	0.00	-	-	0.00	0.00

- not applicable

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 4: [Pheny]-U-¹⁴C]チオベンカルブを投与したラット各群の尿中の代謝物生成量 (投与量に対する比率)

記号	同定代謝物	単回高用量 (300 mg/kg)		単回低用量 (30 mg/kg)		連続低用量 (30 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1U							
2U							
3U							
4U							
5U							
6U							
7U							
8U							
9U							
10U							
11U							
12U							
13U							
14U							
15U							
16U							
17U							
18U							
19U							
20U							
合計		95.1	90.8	99.3	95.6	94.2	95.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 5: [Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブを投与したラット各群の糞中の代謝物生成量 (投与量に対する比率)

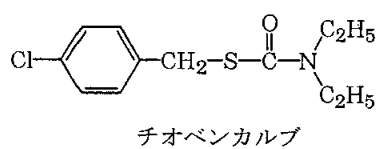
記号	同定代謝物	単回高用量 (300 mg/kg)		単回低用量 (30 mg/kg)		連続低用量 (30 mg/kg)		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
1F	チオベンカルブ[1]							
2F								
3F								
4F								
5F								
6F								
7F								
8F								
9F								
10F								
11F								
12F								
13F								
14F								
15F								
16F								
17F								
18F			1.7	1.0	0.8	0.6	0.7	1.0
19F								
20F								
21F								
	合 計	8.8	4.9	5.4	5.5	7.5	6.4	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 6: [Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブを投与したラット排泄物中に検出された重要な代謝物およびそれらの生成量 (投与量に対する比率)

Identity	単回高用量 (300 mg/kg)		単回低用量 (30 mg/kg)		連続低用量 (30 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
チオベンカルブ[1]	1.7	1.0	0.8	0.6	0.7	1.0
合計 (投与量百分率)	92.9	86.8	88.1	85.4	90.4	88.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。



チオベンカルブ



図 1: チオベンカルブのラットにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) ¹⁴C 標識チオベンカルブを用いたラット中での薬物動態

(資料No. 68)

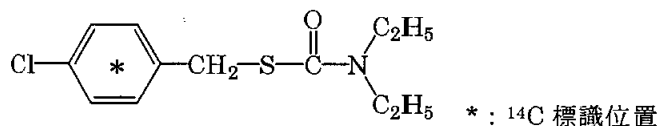
試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2003 年

供試標識化合物 :

構造式 :



[Phenyl-¹⁴C]チオベンカルブ

化学名 : S-4Chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)

比放射能 : mCi/g

放射化学的純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley (CD®BR)ラット、体重 : 約 200~230 g

試験方法 :

投与 : [Phenyl-¹⁴C]チオベンカルブを、1%ツィーン 80 (v/v) を含有する 0.7%CMC 水溶液に懸濁させ、30 mg/kg の用量で強制経口投与した。

用量設定根拠 : 先に実施された、ラット代謝試験 (資料番号 69) における単回低用量群の投与量に合せた。

採取試料 : 24 頭 (雌雄各 4 頭ずつの 3 群) から血液試料を採取した。試料は、投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96 ならびに 120 時間に尾静脈から採った。血漿は放射能測定により直接分析し、全血は燃焼法の放射能測定により分析した。

投与群	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間
部分群 1	30 mg/kg	単回経口	雌雄各 4	血中濃度推移	投与前、1、4、24、96 時間後
部分群 2					0.25、2、6、48、120 時間後
部分群 3					0.50、3、12、72 時間後

結果 :

吸収・排泄：

血中濃度推移

血漿中の平均濃度の推移を表 1 に、全血での推移を表 3 に示す。

[Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブを単回経口投与した後、放射能は速やかに吸収されることが示された。すなわち、血漿中および全血中濃度のピーク (T_{max}) は 6 時間後に認められ、その後、速やかに減少に転じた。

ラットが血漿において放射能に曝される程度を反映するパラメーター C_{max} および AUC_{120} は雄および雌で同等であり、 C_{max} はそれぞれ、9.09 および 11.7 μg 相当量/g、また、 AUC_{120} 値は、それぞれ、202 $\mu\text{g equivalent.h/g}$ および 284 $\mu\text{g equivalent.h/g}$ であった。血漿中の T_{max} からの半減期 ($t_{1/2}$) は、雄で約 6 時間、雌で約 7 時間 (雌) であった。

[Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブ投与後の全血中の薬物動態のパラメーターは血漿で得られたものと同様であったが、全血中での $T_{1/2}$ 値は約 10 時間 (雄および雌) となり、血漿中よりいくぶん長かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 1 [Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブを 30 mg/kg 体重で経口投与したラット血漿中の平均放射能濃度(μg equivalents/g plasma)

時間 (hours)	雄		雌	
	平均値 ^a	sd	平均値 ^a	sd
Pre-dose	nd	-	nd	-
0.25	4.061	0.8	9.218	4.1
0.5	5.487	3.3	7.549	2.0
1	5.770	1.3	6.815	1.5
2	7.085	0.9	9.807	3.8
3	7.418	1.1	9.023	3.6
4	7.578	1.2	7.211	0.9
6	9.086	0.6	11.734	3.7
12	8.146	1.6	8.638	2.3
24	2.973	0.4	6.332	1.0
48	0.161	0.2	0.229	0.1
72	nc	-	nd	-
96	nd	-	nd	-
120	nd	-	nd	-

^a: n = 4

sd: 標準偏差

nd: 不検出

表 2 [Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブを 30 mg/kg 体重で経口投与したラット血漿中の平均放射能濃度から算出された薬物動態学的パラメーター

薬物動態学的パラメーター	雄	雌
C _{max} (μg equivalents/g)	9.09	11.7
T _{max} (hours)	6.0	6.0
AUC ₁₂₀ (μg equivalents.h/g)	202	284
K _{el} (hours ⁻¹)	0.111	0.095 ^a
T _{1/2} (hours)	6.26	7.31 ^a

^a: 許容基準を満たさなかったことから、推定値として記載

AUC₁₂₀: 線型台形公式を用いて計算した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 3 [Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブを 30 mg/kg 体重で経口投与したラット全血中の平均放射能濃度(μg equivalents/g whole-blood)

時間 (hours)	雄		雌	
	平均値 ^a	sd	平均値 ^a	sd
Pre-dose	nd	-	nd	-
0.25	2.878	0.6	6.895	3.2
0.5	3.560	0.8	7.203	3.1
1	4.871	1.2	5.766	1.3
2	5.834	0.7	8.087	3.5
3	6.509	1.1	7.711	3.1
4	6.837	1.1	6.362	0.7
6	7.627	0.5	9.598	3.0
12	7.356	1.6	7.495	1.9
24	2.748	0.4	5.829	0.8
48	0.236	0.2	0.323	0.1
72	0.126	0.1	0.130	0.0
96	nd	-	nc	-
120	nd	-	nd	-

a: n = 4

sd: 標準偏差

nd: 不検出

nc: 50%以上のサンプルで検出されなかったので、計算しなかった。

表 4 [Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブを 30 mg/kg 体重で経口投与したラット全血中の平均放射能濃度から算出された薬物動態学的パラメーター

薬物動態学的パラメーター	雄	雌
C _{max} (μg equivalents/g)	7.63	9.60
T _{max} (hours)	6.0	6.0
AUC ₁₂₀ (μg equivalents.h/g)	183	257
K _{el} (hours ⁻¹)	0.069	0.072
T _{1/2} (hours)	10.0	9.70

AUC₁₂₀: 線型台形公式を用いて計算した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

参考) ラットにおけるチオカルバマート系除草剤の *N,N*-ジアルキルカルバモイル部分の代謝物運命について (チオベンカルブ関連部分のみ抜粋)

(資料 45)

試験機関 :

[非 GLP]

報告書作成年 : 1977 年

供試化合物 : 非標識チオベンカルブ

供試動物 : SD 系雄ラット (体重 190~210 g)

方 法 :

(1) 投与

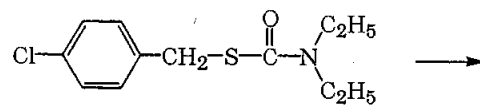
チオベンカルブをメトキシトリグリコールに溶かし、1.0 mmol/kg (257 mg/kg) の割合でラット腹腔内に注射し、24 時間後までの尿を採取した。

(2) 尿中代謝物分析

尿を凍結乾燥後メタノール抽出し、メチル化後、GC-CI-MS で分析した。

結 果 : GC-CI-MS 法で を同定し
た。尿中での同化合物の検出量は投与量の 35% に相当した。

結 論 : ラット尿中代謝物として を
同定した。この代謝物はチオベンカルブの *N,N*-ジエチルカルバミン酸残基の変
化生成物で、次の過程により生成するものと推定される。



[1] チオベンカルブ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

参考)

のラットにおける代謝

(資料 46)

試験機関 :

[非 GLP]

報告書作成年 : 1977 年

被験物質 :

比放射能 mCi/mmole 比放射能純度

供試動物 : SD 系雌ラット (体重 194 g)

方 法 : 被験物質 6.2 mg を 0.5 ml のアセトンに溶かし、ラットに経口投与し (32 mg/kg) 代謝ケージに入れ、尿及び糞を採取した。尿は中性条件下および酸性条件下でエーテル抽出し、酸性画分について TLC-ARG で分析した。

結 果 : 尿中には 2 日間で投与放射能の 95% が排泄され、中性では 4%、酸性では 82% の放射性代謝物がエーテル抽出でき、約 10% が抽出できなかった。酸性エーテル画分の ^{14}C の 90% 以上が 、5% が と同定した。

結 論 : は速やかに吸収され、代謝された後、主として尿中に排泄され、体内での蓄積は認められなかった。本化合物は体内で速やかに に酸化され、 と抱合してから排泄されるものと推定した。したがって、本化合物の体内での代謝は速やかであることが判明した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2. 植物体内運命

1-1) チオベンカルブ処理した水稻中の最終生成物

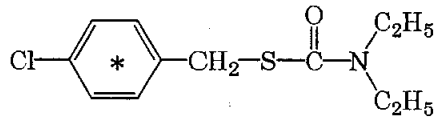
(資料 50-1)

試験機関 :

[非 GLP]

報告書作成年 : 1974 年

被験物質 : [Phenyl-U-¹⁴C]チオベンカルブ



[Phenyl-U-¹⁴C] S-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)

比放射能 mCi/m mole

供試植物 : 水稻 (品種 : Nato)

方法 : 6 フィート× 8 フィートの容器に土壌を 6 インチの深さに入れ、籾を 400 ポンド/エーカーの割合で播種した。1 週間後、標識チオベンカルブを 5 ポンド/エーカーの割合で処理した (チオベンカルブ+活性剤を水に溶かした状態)。処理 3 週間後より収穫まで湛水した。処理から収穫までの経過日数は 148 日であった。

収穫した籾米および稲藁は溶媒で抽出し、液液分配による分画を行い TLC-ARG で同定・定量を行った。必要により酵素処理を行った。

結果 :

(1) 収穫物中の推定残留量

籾米および稲藁中にチオベンカルブ換算で各々 0.3 および 2 ppm 残留した。

(2) 籾米中残留物

籾米中の大部分の ¹⁴C は水/メタノールで抽出できなかつた。抽出画分の ¹⁴C の 2/3 は (%TRR, mg eq/kg) と同定した。 は同定できなかつた。

非抽出残渣中の ¹⁴C は酸、アルカリ分解で有機溶媒に可溶化したが、同定できなかった。

(3) 稲藁中残留物

水-メタノールにより稲藁中の ¹⁴C の 55% が抽出できた。代謝物として、

(%TRR, mg eq/kg) および

(%TRR, mg eq/kg) を同定したほか、未同定の 2 種類の酸性代謝物を確認し、これらは 抱合体 (%TRR,

mg eq/kg) と推定した。抱合体画分中に を検出したほか、非抽出残渣のアルカリ可溶画分中に が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結 論： 播種 1 週間後に土壌処理した [Phenyl- ^{14}C]チオベンカルブは水稻に吸収され、148 日後の収穫物中に少量の ^{14}C の残留を認めた。親化合物は残留せず、全て分解生成物であった。籾米中の残留物の大部分は抽出できず、生体成分に取り込まれたものと推定された。同定できた代謝物は
のみであった。稲藁からは約半分の ^{14}C が抽出でき、この画分の主な代謝物は
であった。生体成分に取り込まれた ^{14}C も存在した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1-2) 米中に取り込まれた ^{14}C の同定「チオベンカルブで処理した稲中の最終残留物」の補足

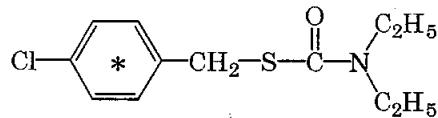
(資料 50-2)

試験機関 :

[非 GLP]

報告書作成年 : 1975 年

被験物質 : [Phenyl- ^{14}C]チオベンカルブ



[Phenyl- ^{14}C] S-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)

比放射能 mCi/m mole

供試植物 : 水稲 (品種 : Nato)

方法 : 資料 50-1 の試験で得られた収穫物について追加検討した。今回は溶媒抽出残渣に取り込まれた ^{14}C を分析するために、アルカリ又は酸加水分解を行い、有機溶媒可溶画分を TLC-ARG で分析した。

結果 :

(1) 籾米全体中の ^{14}C 量

籾米全体中にはチオベンカルブ換算 0.25~0.30 ppm の ^{14}C が存在した。

(2) 籾殻および籾果への ^{14}C の分布

籾殻中にはチオベンカルブ換算 0.40~0.45 ppm、また、籾果には同じく 0.20~0.22 ppm の ^{14}C が存在した。各々の部位への分布は前者に約 1/3、後者に約 2/3 であった。

(3) 抽出残渣のアルカリ分解画分代謝物

アルカリ分解後、酸性で抽出したところ、約 40% の ^{14}C が可溶性となった。しかし、TLC 分析ではほとんど原点にとどまり、同定できなかった。おそらく、 ^{14}C はリグニン、炭水化物画分に取り込まれたものと考えられる。

(4) 抽出残渣の酸分解画分代謝物

酸加水分解によりリグニン画分中に % (ppm の ^{14}C) の ^{14}C が認められた。糖画分には % (ppm の ^{14}C) が存在した。

以上のほか、中性及びフェノール性画分にも ^{14}C が存在したが、TLC 分析では同定できなかった。

結論 : 穀粒中の ^{14}C はメタノール-水では約 10% しか抽出できず、この抽出画分中の代謝物としては が同定されたのみである。非抽出残渣の ^{14}C は約 90% 存在するが、ほとんど生体成分に取り込まれたことが判明した。中でも高分子性リグニン画分に比較的多量にとりこまれた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

参考) 植物 (イネ・ヒエ) 中におけるチオベンカルブの代謝分解

(資料 49)

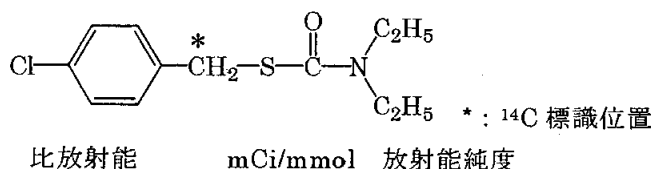
試験機関:

[非 GLP]

報告書作成年: 1977 年

被験物質: [Benzyl- α - 14 C] チオベンカルブ

[Benzyl- α - 14 C] *S*-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)



供試植物: 水稻 (品種: 記載なし) および食用ヒエ (ともに 4 葉期)

方法:

(1) 吸収、移行

土耕栽培の後 2 日間春日井水耕液中で馴化した植物の根を標識チオベンカルブ水溶液 10ppm に 2 日間浸漬した。春日井水耕液に移し、12 日間生育させ、その間所定期間ごとに植物を採取し、分析した。

(2) 代謝物の同定・定量

植物体を地上部、根部に分け、各々の部位を含水アセトンで抽出した。抽出物を溶媒転溶により分画した。有機溶媒画分を TLC-ARG で分析し、代謝物の同定および定量を行った。

水層画分および抽出残渣は酸又は酵素による分解後、有機溶媒可溶画分について同様に代謝物を分析した。

結果:

(1) 吸収、移行

植物による初期吸収量および根から地上部への移行は次のとおりであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

画 分			部位	0 日*		12 日*	
				水稻	ヒエ	水稻	ヒエ
アセトン・水抽出画分	ヘキサン画分	アセトニトリル画分	地上部	8.0	4.1	2.9	2.9
			根部	63.9	69.5	7.7	7.5
	残渣画分	地上部	0.1	0.1	0.1	0.1	
		根部	0.2	0.1	0.1	0.1	
	中性エーテル画分		地上部	0.7	0.4	2.7	2.4
			根部	1.7	1.6	3.5	2.0
	酸性エーテル画分		地上部	2.1	1.0	5.3	5.3
			根部	1.6	2.8	1.7	2.6
	水溶性画分		地上部	4.0	1.6	23.6	13.0
			根部	4.9	8.4	21.4	24.6
抽出残渣			地上部	1.2	0.8	6.7	4.8
			根部	11.8	9.7	24.4	34.8

単位は植物中の放射能に対する%

* 植物の根を標識チオベンカルブ水溶液 10ppm に 2 日間浸漬し、水耕液に移した後の日数

(2) 代謝生成物

水稻及びヒエ中で同定された主な代謝物とその量は次のとおりであった。

(イ) アセトニトリル画分 (遊離体)

代謝物	部位	0 日*		12 日*	
		水稻	ヒエ	水稻	ヒエ
チオベンカルブ [1]	地上部	4.6	3.5	0.2	0.2
	根部	59.1	66.3	5.2	5.5
	地上部				
	根部				
	地上部				
	根部				
	地上部				
	根部				

単位は植物中の放射能に対する%

* 植物の根を標識チオベンカルブ水溶液 10ppm に 2 日間浸漬し、水耕液に移した後の日数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(ロ) 水溶性画分のアグリコン (抱合体)

代謝物アグリコン	部位	0日*		12日*	
		水稻	ヒエ	水稻	ヒエ
	地上部				
	根部				
	地上部				
	根部				
	地上部				
	根部				
	地上部				
	根部				

単位は植物中の放射能に対する%

* 植物の根を標識チオベンカルブ水溶液 10ppm に 2 日間浸漬し、水耕液に移した後の日数

結論： 標識チオベンカルブは水稻及びヒエ植物体の根から吸収され、速やかに分解された。根から地上部へはチオベンカルブ、分解物とも移行した。時間の経過とともに水溶性代謝物および抽出残渣中の放射能が増加した。水溶性代謝物の大部分は糖、アミノ酸の抱合体であると推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

参考) 植物体中での

の吸収、移行、分解

(資料 51)

試験機関 :

[非 GLP]

報告書作成年 : 1985 年

被験物質 :

比放射能 mCi/m mole 放射能純度 :

供試作物 : 水稲 (品種 : 金南風、4 葉期)

方 法 :

(1) 吸収移行

濃度 0.1ppm として、水耕または土耕により水稲苗を生育させた。また、処理方法の差も調べた。

(2) 代謝物

水耕法で 2 日間根より標識 を吸収させ、ついで薬剤を含まない水耕液虫で生育させた。経時的に植物をサンプリングし、根部および茎葉部に分け、水-メタノールで抽出し、更に溶媒間の分配分画を行った。水溶液画分は酸又は酵素による分解も行った。

(3) 代謝物の分析

有機溶媒抽出画分は TLC-ARG により定性・定量を行った。

結 果 :

(1) 吸収移行

水稲幼苗による ^{14}C の吸収量は処理方法によって大きく異なり、次の順となった。

水耕 (根部、茎葉基部浸漬) > 水耕 (根部浸漬) > 土耕

吸収部位は根部および茎葉基部と推定された。また、根部から茎葉部への移行はかなり多いが、逆に茎葉部から根部への移行は少ないものと推定された。

(2) 代謝物

根より 2 日間、 を吸収させた水稲を水/メタノールで抽出した場合、時間の経過とともに根部での抽出画分は減少し、逆に、茎葉部では増加した。8 日間ではほぼ同等となった。また、抽出残渣は茎葉、根部両部とも少しずつ増加した。抽出画分を脂溶性と水溶性に分画すると、根部でははじめ脂溶性が多く、時間とともに減少し、それにつれて水溶性画分が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

一方、茎葉部では水溶性画分が多く、時間とともに増加した。

(イ) 脂溶性画分の代謝物

次の代謝物が同定、定量された。

同定された代謝物	0日		8日	
	茎葉部	根部	茎葉部	根部

tr : 痕跡

単位は処理放射エネルギーに対する%

(ロ) 水溶性画分のアグリコン (抱合体)

酸分解により、水溶性¹⁴Cの一部が抽出可能となった(根部で15~60%、茎葉部で10~25%)。この抽出画分中にアグリコンとして次の化合物が同定、定量された。

同定された代謝物	0日		8日	
	茎葉部	根部	茎葉部	根部

tr : 痕跡

単位は処理放射エネルギーに対する%

結 論 :

は水稻の根から吸収され、茎葉部に移行した。また、茎葉基部からも吸収され主として地上部に移行したが、わずかながら根部へも移行した。この吸収および移行の過程において

は代謝された。根から吸収された場合、代謝は主として根で行われ、代謝物が茎葉部に移行すると推定された。代謝経路の主なものは、同定された代謝物から以下のように推定されたが、
は脂溶性代謝物から抱合化を受けた水溶性代謝物へと変化し、一部はリグニンなどの体成分に取り込まれて抽出残渣を形成するものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

